

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum naturalis (Dr. rer. nat.)

Synthese Kohlenhydrat-basierter Ionischer Flüssigkeiten für Anwendungen in der Medizintechnik

vorgelegt von

Melanie Reiß, geb. Höfert

geboren am 17.02.1986 in Goslar

Rostock 2016

Abteilung für Organische Chemie und Abteilung für Technische Chemie

Institut für Chemie

Mathematisch

Naturwissenschaftliche Fakultät

Universität Rostock

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Juni 2013 bis August 2016 in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. U. Kragl in der Abteilung Technische Chemie und in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. C. Vogel in der Abteilung Organische Chemie am Institut für Chemie der Universität Rostock angefertigt.

Gutachter 1: Prof. Dr. Udo Kragl

Gutachter 2: Prof. Dr. Christian Vogel

Gutachter 3: Prof. Dr. Michael Lalk

Tag der Einreichung: 26.08.2016

Tag der Verteidigung: 13.12.2016

So eine Arbeit wird eigentlich nie fertig, man muss sie für fertig erklären,
wenn man nach der Zeit und den Umständen das Möglichste getan hat.

Johann Wolfgang von Goethe

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Prof. Dr. Udo Kragl und Prof. Dr. Christian Vogel danken für die Bereitstellung des interessanten Themas, für die stets hilfreichen Hinweise und Ratschläge und die ausgezeichnete Betreuung.

Bei der Arbeitsgruppe Vogel möchte ich mich für die herzliche und hilfsbereite Arbeitsatmosphäre im Labor bedanken. Wobei ich besonders Inga Nilsson für die gemeinsam verbrachte Zeit im und außerhalb des Labors und für die Tee- und Kakao-Pausen danken möchte. Bei Alice Voß bedanke ich mich für ihr stets offenes Ohr bei Problemen rund um die Synthese. Auch bei der Arbeitsgruppe Kragl möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit bedanken, insbesondere bei Dr. Wolfgang Ruth und Dr. Jenny Bandomir.

Ein großes Dankeschön geht an die Mitarbeiter des REMEDIS-Projektes. Insbesondere an die Mitarbeiter des IBMT in Warnemünde für die Anfertigung der Viabilitäts- und Proliferationstests mit Mausfibroblasten und für die Möglichkeit erste Beschichtungstests.

Ich bedanke mich bei Prof. Dr. Lalk und seiner Arbeitsgruppe für das antimikrobielle Screening und den Neutralrottest. Bei Renate Nareyka aus der Arbeitsgruppe von Prof. Schick möchte ich mich ganz herzlich für die DSC-Messungen bedanken. Mein ganz besonderer Dank gilt Dr. Dirk Michalik für die Hilfe rund um die NMR-Spektroskopie und seine stets aufmunternden Worte. Desweiteren möchte ich Dr. Alexander Villinger und Frau Schicht für die Röntgenstrukturanalysen danken. Natürlich danke ich auch dem gesamten restlichen analytischen Team der NMR-Abteilung, der Elementaranalyse sowie dem MS-Team am Likat.

Ein besonders großes Dankeschön möchte ich meinen Freunden aussprechen für die vielen wunderbaren Erlebnisse und die nötige Ablenkung.

Meinem Mann Fabian danke ich für die fachliche wie auch die emotionale Unterstützung.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern mein besonderen Dank aussprechen für ihre grenzenlose Unterstützung und ihr Interesse an meiner Arbeit.

~Vielen Dank~

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	i
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Einleitung	1
2 Wissensstand und Zielsetzung	4
2.1 Drug Eluting Ballons (DEB)	4
2.2 Kohlenhydrat-basierte Ionische Flüssigkeiten eine Literaturübersicht	9
2.3 Ziel dieser Arbeit	14
3 Allgemeiner Teil	16
3.1 Darstellung von ionischen Flüssigkeiten (IL) und Salzen basierend auf D-Glucose.....	16
3.1.1 Allgemeiner Aufbau der Glucose-basierten Salze und ILs.....	16
3.1.2 Synthese der Glucose-basierten Salze und ILs	18
3.2 Darstellung von Ionischen Flüssigkeiten und Salzen basierend auf D-Ribose, D-Xylose, D-Lyxose und L-Arabinose	33
3.2.1 Allgemeiner Aufbau der Pentose-basierten ILs	33
3.2.2 Synthese der pentose-basierten Salze und ILs	35
3.3 Weiterführende Untersuchungen an den synthetisierten Ionischen Flüssigkeiten und Salzen.....	55
3.3.1 Methoden	55
3.3.2 Ergebnisse	63
4 Zusammenfassung	86
5 Anhang	89
5.1 Experimenteller Teil	89
5.1.1 Allgemeine Methoden.....	89
5.1.2 Darstellung der Glucose basierten Salze und ILs	90
5.1.3 Darstellung der Pentose basierten Salze und ILs	116
5.2 Literaturverzeichnis	146
5.3 Daten Viabilitäts- und Proliferationstests mit Mausfibroblasten L929	152
5.5 ¹ H und ¹³ C NMR der Säure- und Base Stabilitätstests	160
5.6 Kristallographische Daten	163

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: links: von <i>Paul Walden</i> dargestellte IL; ^[1] rechts: Beispiele von <i>John S. Wilkes</i> und <i>M.J. Zaworotho</i> synthetisierte IL. ^[2]	1
Abbildung 2: Zwei Beispiele für ältere API-ILs; Cetylpyridiniumchlorid 1981; Bretyliumtosylat 1978.	2
Abbildung 3: Beispiel für eine neue API-IL. ^[17]	2
Abbildung 4: Strukturformel von Paclitaxel (PTX).	5
Abbildung 5: Die perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA). ^[36]	6
Abbildung 6: Strukturformel von Iopromid, Aleuritinsäure und Shellolsäure.	8
Abbildung 7: Cetpyrsal als Kombination von A: antibakterielles Kation und B: entzündungshemmendes Anion.	8
Abbildung 8: Fotos (a-d) und Mikrofotografieaufnahmen (e-h) von unbeschichteten (a, c, e, g) und via Pipettierverfahren beschichtete (Cetpyrsal/PTX 1:1 mit einer Wirkstoffbeladung von 3 µg/mm ²) Ballonkatheter (b, d, f, h). Aufgeblasener (a, b, e, f) und gefalteter (c, d, g, h) Ballonkatheter. ^[42]	9
Abbildung 9: A: von <i>E. Fischer</i> und <i>K. Raske</i> postulierte Struktur; ^[43] B: von <i>R.U. Lemieux</i> und <i>A.R. Morgan</i> beschriebene β-Pyranosid; ^[44] C,D und E: von <i>B. Iselin</i> und <i>J. Sowden</i> dargestellte Salze. ^[45]	10
Abbildung 10: Beispiele für die von <i>Wiśniewski et al.</i> synthetisierten Salze; E und F: α- und β-Anomer von <i>N</i> -(Methyl-2,3,4-tri- <i>O</i> -acetyl-6-deoxy-D-glucopyranosid-6-yl)trimethylammoniumtosylat; ^[46] G und H: <i>N</i> -(1,4-Anhydro-5-deoxy-2,3- <i>O</i> -isopropylidene-D,L- ribitol-5-yl)-ammoniumtosylat. ^[47]	10
Abbildung 11: J-N: Bis(ammonium)-ILs auf Isomannid-Basis von <i>Malhotra et al.</i> ; O: racemisches Moscher's Säure Silbersalz. ^[49]	11
Abbildung 12: Von <i>Russo et al.</i> dargestellte Salze. ^[51]	12
Abbildung 13: Synthese von D-Arabinose-basierter ILs nach <i>Singh et al.</i> ^[52] (i) MeNIm·HCl, TMSOTf (cat.), CH ₂ Cl ₂ , -78 °C, (58%); (ii) NH ₄ PF ₆ (98%) or NH ₄ BF ₄ (98%)	12
Abbildung 14: Glucose-basierte 1,2,3-Triazolium ILs von <i>Jain et al.</i> ^[53]	13
Abbildung 15: D-Xylose-basierte Triazolium ILs von <i>Bouquillon et al.</i> ^[54]	13
Abbildung 16: Zwei Beispiele für Glucose-basierte ILs von <i>Chrobok et al.</i> ^[55]	14
Abbildung 17: Schematischer Aufbau der Glucose-basierten Salze.	16
Abbildung 18: Syntheseplanung für den kationischen Teil der Pyridinium-Salze ausgehend von vier verschiedenen Glucosepyranosiden.	17
Abbildung 19: Geplante Nutzung drei verschiedener Sulfonate sowohl als Fluchtgruppe und als Gegenion: A: Tosylat (OTs); B: Mesylat (OMs); C: Triflat (OTf).	18
Abbildung 20: Übersicht der Glycoside.	19
Abbildung 21: Darstellung des Methyl-α-D-glycopyranosids mit Hilfe der klassischen <i>Fischer Glycosylierung</i> .	19
Abbildung 22: Synthese vom Allylglycosid 6.	20
Abbildung 23: Synthese vom Phenylglycosid 8.	21

Abbildung 24: Synthese der Verbindungen 19, 20, 21 und 22 mit freier primärer Hydroxy-Gruppe und Methylether-Strukturen an den sekundären OH-Gruppen.	22
Abbildung 25: Synthese der Verbindung 23 und 24 mit freier primärer Hydroxyl-Gruppe und Ethylether-Strukturen an den sekundären OH-Gruppen.	23
Abbildung 26: Einführung der Triflat-Fluchtgruppe an der freien primären Hydroxy-Gruppe mit anschließender Quarternisierungsreaktion mit Pyridin.	24
Abbildung 27: ORTEP-Abbildung von β MeGluEtPyOTf (36) Ellipsoide 30%.	26
Abbildung 28: Einheitszelle von β MeGluEtPyOTf (36).	27
Abbildung 29: <i>links:</i> ORTEP-Abbildung β PhGluMePyOTf (34) Ellipsoide 30%; <i>rechts:</i> Detailabbildung des Zuckerringes von β PhGluMePyOTf in Sesselkonformation Ellipsoide 50%.	28
Abbildung 30: Einheitszelle von β PhGluMePyOTf (34).	29
Abbildung 31: Einführung der Mesyl-Fluchtgruppe an der freien primären Hydroxy-Gruppe mit anschließender Quarternisierungsreaktion mit Pyridin.	29
Abbildung 32: Einführung der Tosyl-Fluchtgruppe an der freien primären Hydroxyl-Gruppe mit anschließender Quarternisierungsreaktion mit Pyridin.	30
Abbildung 33: Übersicht der genutzten Pentosen in der Furanoseform	33
Abbildung 34: Schematischer Aufbau der Pentose-basierten Salze am Beispiel der Ribose.	34
Abbildung 35: Syntheseplanung für den kationischen Teil der Pentose-basierten Salze; A: redRibMePy; B: redXylMePy; C: redLyxMePy; D: redAraMePy; E: redRibEtPy; F: redRibAllPy; G: redRibProPy; H: redRibBnPy; I: redRibIsoPy; J: redRibOHPy.	34
Abbildung 36: Mutarotation am Beispiel von D-Xylose mit Mutarotationsgleichgewicht in D ₂ O bei 31 °C. ^[83]	36
Abbildung 37: <i>Guthrie und Smith Methode</i> an D-Ribose und D-Xylose: Fischer-Glycosylierung zum Methylglycosid, Acetylierung der OH-Gruppen und anschließende Acetolyse mit Bildung des Nebenproduktes.	37
Abbildung 38: <i>Guthrie und Smith Methode</i> an D-Lyxose und L-Arabinose: Fischer-Glycosylierung zum Methylglycosid, Acetylierung der OH-Gruppen und anschließende Acetolyse mit Bildung des Nebenproduktes.	38
Abbildung 39: Acetolyse von 3,5-Di-O-acetyl-1,2-O-isopropyliden- α -D-xylofuranose (A) zu Tetra-O-acetyl-D-xylofuranose (B) und Hexa-O-acetyl-aldehydo-D-xylose (C) durchgeführt von A. Magnani und Y. Mikuriya. ^[89]	40
Abbildung 40: Möglicher Mechanismus der Reduktion nach Methode 1 von <i>Jeffery und Nair</i> ^[84]	40
Abbildung 41: Reduktion der vollacetylierten Verbindungen 61 bis 64 nach <i>Methode 1</i>	42
Abbildung 42: Reduktion der vollacetylierten Verbindungen 61, 62, 63 und 64 nach <i>Methode 2</i>	43
Abbildung 43: Abspaltung der Acetyl-Schutzgruppen und Einführung der Trityl-Schutzgruppe an der primären Alkoholgruppe.	45
Abbildung 44: Einführung der Methylether-Gruppen an den sekundären OH-Gruppen und Abspaltung der Trityl-Schutzgruppe.	46
Abbildung 45: Einführung der Methylether-, Etyetherl-, Allylether- und Benzylether-Gruppen an den sekundären OH-Gruppen und Abspaltung der Trityl-Schutzgruppe.	46

Abbildung 46: Hydrierung der Allylether- zu Propylether-Gruppen.....	47
Abbildung 47: Einführung der Triflat-Fluchtgruppe an der freien primären Hydroxyl-Gruppe mit anschließender Quarternisierungsreaktion mit Pyridin an den Verbindungen 89, 90 und 91.....	47
Abbildung 48: Einführung der Triflat-Fluchtgruppe an der freien primären Hydroxyl-Gruppe mit anschließender Quarternisierungsreaktion mit Pyridin 88, 92, 93, 94 und 95.....	48
Abbildung 49: Synthese von redRibOHPyrOTf (116).....	49
Abbildung 50: Synthese von redRibIsoPyrOTf (118).....	50
Abbildung 51: ORTEP-Abbildung von redRibIsoPyOMs (118).....	51
Abbildung 52: Elementarzelle von redRibIsoPyOMs.....	52
Abbildung 53: Übersicht über alle synthetisierten Glucose-basierten Salze.	62
Abbildung 54: Übersicht über alle synthetisierten Pentose-basierten Salze.	63
Abbildung 55: TG-Kurve von 4 verschiedene Kohlenhydrat-basierten Salze; Temperaturprogramm: 25 °C bis 700 °C mit einer Heizrate von 5 K/Min. unter Argon- Atmosphäre.	65
Abbildung 56: Verlauf der drei Heizkurven der DSC-Messung von redAraMePyOTf; Temperaturprogramm: -60 °C bis 100 °C mit einer Heizrate von 10 K/min.	67
Abbildung 57: Verlauf der drei Heizkurven der DSC-Messung von redLyxMePyOTf; Temperaturprogramm: -60 °C bis 100 °C mit einer Heizrate von 10 K/Min.	68
Abbildung 58: ¹³ C-NMR-Spektrum von redRibMePyOTf in deuterierten Chloroform ; A: unbehandelt; B: nach 24 stündiger Salzsäure-Einwirkung; C: nach 24 stündiger Natronlauge- Einwirkung.	69
Abbildung 59: Effekte von strukturellen Modifikationen auf die Toxizität von ILs. ^[107]	71
Abbildung 60: Bromdesoxyuridin und Thymidin.....	72
Abbildung 61: Oxidation von Luminol.....	73
Abbildung 62: Beispiele für die relative Zellproliferation bei drei verschiedenen Kohlenhydrat-basierten Salzen.	73
Abbildung 63: Reduktion von Resazurin zu Resorfin.	74
Abbildung 64: Beispiele für die relative Zellviabilität bei drei verschiedenen Kohlenhydrat- basierten Salzen.....	74
Abbildung 65: Neutralrot.....	78
Abbildung 66: Fluorezcindiacetat (FAD).	80
Abbildung 67: Die fünf für den Kristallisationsversuch ausgewählten Salze.....	81
Abbildung 68: Kristallisationsversuch von Ribose-basierten ILs auf Ballonkathetermaterial.	82
Abbildung 69: Kristallisationsversuch von Glucose-basierten Salzen auf Ballonkathetermaterial.	82
Abbildung 70: Kristallisationsversuche von Ribose-basierten ILs mit FAD auf Ballonkathetermaterial.	83
Abbildung 71: Kristallisationsversuche von β MeGluEtPyOTf und β AllGluMePyOTs mit FAD auf Ballonkathetermaterial.	84
Abbildung 72: Kristallisationsversuche von β MeGluMePyOMs mit FAD auf Ballonkathetermaterial.	85

Abbildung 73: Beispiele für die synthetisierten Kohlenhydrat-basierten Salze.	87
Abbildung 74: Synthese von β MeGluMePyOTf (32) und β MeGluEtPyOTf (35) ausgehend vom Methyl- β -D-glycosid.	88
Abbildung 75: Vergleich der ^1H -Spektren nach 24 stündiger HCl- bzw. NaOH-Einwirkung von β MeGluMePyOTf.	160
Abbildung 76: Vergleich ^{13}C -Spektren nach 24 stündiger HCl- bzw. NaOH-Einwirkung von β MeGluMePyOTf.	160
Abbildung 77: Vergleich der ^1H -Spektren nach 24 stündiger HCl- bzw. NaOH-Einwirkung von β MeGluEtPyOTf.	161
Abbildung 78: Vergleich des ^{13}C -Spektrums der unbehandelten Probe und der DEPT-Spektren nach 24 stündiger HCl- bzw. NaOH-Einwirkung von β MeGluMePyOTf.	161
Abbildung 79: Vergleich der ^1H -Spektren nach 24 stündiger HCl- bzw. NaOH-Einwirkung von redRibMePyOTf.	162

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beispiele für kommerziell erhältliche DCB. ^[35]	7
Tabelle 2: Gesamtausbeute und Benennung der Salzstrukturen 31, 32, 33, 34, 35 und 36; *Gesamtausbeute ausgehend von den Verbindungen 1, 2, 6 oder 8.	25
Tabelle 3: Gesamtausbeute und Benennung der Salzstrukturen 40, 41, 42, 48, 49, 50, 51 und 52; *Gesamtausbeute ausgehend von den Verbindungen 1, 2, 6 oder 8.	31
Tabelle 4: ^{13}C -NMR Daten und Messung der Molekülmasse der Nebenprodukte nach der Acetolyse.	39
Tabelle 5: Ausbeuten von <i>Methode 1</i> ^[84] und <i>Methode 2</i> ^[85] der Reduktionsprodukte. *Ausbeute über 2 Reaktionsschritte.	44
Tabelle 6: Gesamtausbeute und Benennung der Salzstrukturen 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 116 und 118; *Gesamtausbeute ausgehend von den Verbindungen 69, 70, 71 und 72.	52
Tabelle 7: Verwendete Testkeime.	59
Tabelle 8: Schmelzpunkte (mp) und Zersetzungspunkte (dp) der Glucose-basierten Salze. ...	64
Tabelle 9: Schmelzpunkte (mp) und Zersetzungspunkte (dp) der Pentose-basierten Salze.	65
Tabelle 10: Zusammenstellung der Glasübergangstemperaturen (Tg).	68
Tabelle 11: Ergebnisse der Viabilitäts- und Proliferationstests mit Mausfibroblasten L929. ...	75
Tabelle 12: Toxizität von Imidazolium-basierten ILs aus der Dissertation von Dr. Stein.	76
Tabelle 13: Toxizität von Phosphonium-basierten, Aminosäure-basierten, Cholin-basierten ILs und Cetylpyrsal aus der Dissertation von Dr. Stein.	77
Tabelle 14: Mittelwerte der Hemmhofdurchmesser; 250 μg Verbindung pro Plättchen.	79
Tabelle 15: Mittelwerte der Hemmhofdurchmesser; 1 mg Verbindung pro Plättchen.	79
Tabelle 16: Ergebnis Proliferationstest von α MeGluMePyOTf.	152
Tabelle 17: Ergebnis Viabilitätstest von α MeGluMePyOTf.	152

Tabelle 18: Ergebnis Proliferationstest von β MeGluMePyOTf.	152
Tabelle 19: Ergebnis Viabilitätstest von β MeGluMePyOTf.	153
Tabelle 20: Ergebnis Proliferationstest von β AllGluMePyOTf.	153
Tabelle 21: Ergebnis Viabilitätstest von β AllGluMePyOTf.	153
Tabelle 22: Ergebnis Proliferationstest von β MeGluEtPyOTf.	154
Tabelle 23: Ergebnis Viabilitätstest von β MeGluEtPyOTf.	154
Tabelle 24: Ergebnis Proliferationstest von β MeGluMePyOMs.	154
Tabelle 25: Ergebnis Viabilitätstest von β MeGluMePyOMs.	155
Tabelle 26: Ergebnis Proliferationstest von β MeGluMePyOTs.	155
Tabelle 27: Ergebnis Viabilitätstest von β MeGluMePyOTs.	155
Tabelle 28: Ergebnis Proliferationstest von redRibMePyOTf.	156
Tabelle 29: Ergebnis Viabilitätstest von redRibMePyOTf.	156
Tabelle 30: Ergebnis Proliferationstest von redXylMePyOTf.	156
Tabelle 31: Ergebnis Viabilitätstest von redXylMePyOTf.	157
Tabelle 32: Ergebnis Proliferationstest von redLyxMePyOTf.	157
Tabelle 33: Ergebnis Viabilitätstest von redLyxMePyOTf.	157
Tabelle 34: Ergebnis Proliferationstest von redAraMePyOTf.	158
Tabelle 35: Ergebnis Viabilitätstest von redAraMePyOTf.	158
Tabelle 36: Ergebnis Proliferationstest von redRibProPyOTf.	158
Tabelle 37: Ergebnis Viabilitätstest von redRibProPyOTf.	159
Tabelle 38: Ergebnis Proliferationstest von redRibOHPyOTf.	159
Tabelle 39: Ergebnis Viabilitätstest von red RibOHPyOTf.	159

Abkürzungsverzeichnis

Å	Ångström
abs.	absolut
Ac	Acetyl-
All	Allyl-
aq.	wässrige
[AlaC ₁]	Protoniertes Methyl-1-amino-propionat
AIBN	Azobis(isobutyronitril)
Ara	D-Arabinose
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
Br	Brom
bzw.	beziehungsweise
c	Konzentration
ca.	circa
Cetpyrsal	Cetylpyridiniumsalicylat
C ₂ mim	1-Ethyl-3-methylimidazolium
C ₄ mim	1-Butyl-3-methylimidazolium
C ₅ mim	1-Methyl-3-putanylimidazolium
C ₁₀ mim	1-Dacanyl-3-methylimidazolium
COSY	<i>Correlated Spectroscopy</i>
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	Doppeldublett
ddd	doppeltes Doppeldublett
DEB	Drug Elutig Balloon
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DES	<i>Drug ELuting Stent</i>
dest.	destilliert
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle Medium
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid

DNS	Desoxyribonukleinsäure
dp	Zersetzungspunkt
DSC	<i>Differential Scanning Calorimetry</i>
DMSO	Dimethylsulfoxid
dt	doppeltes Triplett
EE	Essigester
EC50	Effektive Konzentration 50%
Et	Ethyl-
ESI	Elektrosprayionisation
FAD	Fluoresceindiacetat
g	Gramm
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
Glu	Glucose
[GlyC ₁]	Protoniertes Methyl-1-amino-acetat
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HRMS	<i>High-Resolution Mass Spectroscopy</i>
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
HV	Hochvacuum
Hz	Hertz
<i>i</i>	<i>ipso</i>
IL	<i>Ionic Liquid</i> , Ionische Flüssigkeit
IBMT	Institut für Biomedizinische Technik Warnemünde
IMSAT-12	12. Tagung über Iminumsalze; Goslar/Harz; 14.-17. September 2015
Iso	Isopropyl-
³ <i>J</i>	Kopplungskonstante über drei Bindungen
K	Kalvin
L	Liter
Lit.	Literatur
[Leu]	Leucinat
LC50	letale Konzentration 50%
Lyx	D-Lyxose
M	mol/L

m	Multiplett
<i>m</i>	<i>meta</i>
m/z	Masse/Ladung
Me	Methyl-
mg	Milligramm
Min.	Minute
mL	Milliliter
mmol	Millimol
mp	Schmelzpunkt
Ms	Mesyl-
MS	<i>Mass Spectroscopy</i>
NAD ⁺	Nicotinamadenindinukleotid oxidierte Form
NADH/H ⁺	Nicotinamadenindinukleotid reduzierte Form
n.Ko.	negativ Kontrolle
NMR	Nuklear Magnet Resonanz
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Enhancement and Exchange Spectroscopy</i>
n.P.	negativ Probe
<i>o</i>	<i>ortho</i>
OMs	Mesylat
OTf	Trifluoromethanesulfonat
OTs	Tosylat
<i>p</i>	<i>para</i>
[P ₄₄₄₄]	Tetrabutylphosphonium
PCTA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
PEBAX	Polyether-block-amid-block-copolymer
PE	Petrolether
Ph	Phenyl-
ppm	<i>Parts per Million</i>
Pro	Propyl-
pt	Pseudotriplett
PTX	Paclitaxel
Py	Pyridinium
q	Quartett

R _f	Retentionsfaktor
red	reduziert
Rib	D-Ribose
RNA	Ribonukleinsäure
rpm	Umdrehungen pro Minute
Rt	Raumtemperatur
s	Singulett
Stabw.	Standardabweichung
t	Triplett
Tf	Trifluormethansulfonyl-
Tg	Glasübergangstemperatur
TG	Thermogravimetrie
TGA	Thermogravimetrische Analyse
Ts	Tosyl-
u.a.	unter anderem
[Val]	Valinat
Xyl	D-Xylose
z.B.	zum Beispiel
δ	chemische Verschiebung

1 Einleitung

Schon 1914 beschrieb *Paul Walden* mit Ethylammoniumnitrat ein Salz, welches bei Raumtemperatur flüssig ist und untersuchte seine physikalischen Eigenschaften.^[1] 70 Jahre später etablierte sich der Begriff Ionische Flüssigkeit oder Ionic Liquid (IL) für Salze mit einem Schmelzpunkt von unter 100 °C. Nachdem 1992 *John S. Wilkes* und *M.J. Zaworotho* über die Synthese von luft- und wasserstabilen Imidazolium-basierenden ILs mit ihren nützlichen Eigenschaften, wie hohe Thermostabilität und einen kaum vorhandenen Dampfdruck, berichteten, wuchs das Interesse an diesem neuen Forschungsfeld zusehends.^[2] ILs bestehen meist aus großen organischen Kationen und organischen oder auch anorganischen Anionen, welche variabel miteinander kombiniert werden können. Auf diese Weise werden ihre physikalischen Eigenschaften verändert und für das jeweilige Anwendungsgebiet angepasst. Durch diese große Vielfalt der ILs wurde das Interesse auf ganz unterschiedlichen Gebieten tätigen Wissenschaftlern geweckt.^{[3],[4],[5]}

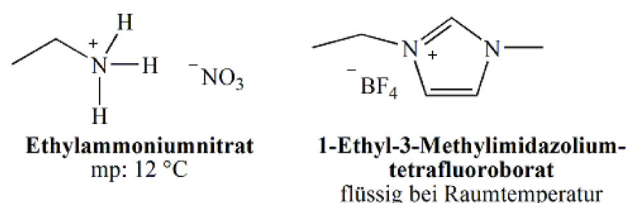


Abbildung 1: links: von *Paul Walden* dargestellte IL;^[1] rechts: Beispiele von *John S. Wilkes* und *M.J. Zaworotho* synthetisierte IL.^[2]

Nicht nur naheliegende Anwendungen wie in der Elektrochemie^{[6],[7]}, z.B. als Elektrolyt für Solarzellen^[8] oder in der Synthese,^{[9],[3]} z.B. als Promotor in Glycosylierungsreaktionen,^[10] wurden mit ILs erschlossen. Als erste Anwendung im kommerziellen Maßstab ist der BASILTM-Prozess^{[11],[12]} von BASF zu nennen, der eine große Verbesserung bei der Synthese von Alkoxyphenylphosphinen darstellt. Auch in der Werkstofftechnik wurde ihr Einsatz als Abschreckmedium für glühenden Stahl oder Aluminium erprobt.^[13] Des Weiteren zeigen sie ihre Vorzüge in der Entwicklung von neuen stationären Phasen für die Chromatographie.^[14] So wurden z.B. ILs durch radikalische Vernetzung immobilisiert und konnten so für die GC als hoch-temperaturstabile stationäre Phase mit Erfolg getestet werden.^[15]

Heute sind ungefähr 50% aller auf dem Markt befindlichen Medikamente Salze.^[16] Salzstrukturen besitzen einige Vorteile gegenüber ihren neutralen Formulierungen. Oft sind

die physikalischen und pharmazeutischen Eigenschaften, wie Bioverfügbarkeit, Löslichkeit in Körperflüssigkeiten, Thermostabilität und Hydroskopie verbessert.^{[17],[18]} Einige dieser pharmazeutisch aktiven Salze können per Definition als ILs bezeichnet werden, siehe Abbildung 2.

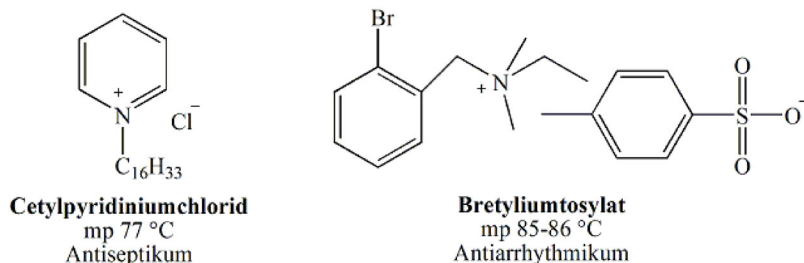


Abbildung 2: Zwei Beispiele für ältere API-ILs; Cetylpyridiniumchlorid 1981; Bretyliumtosylat 1978.

Die weitere Erschließung dieses Einsatzgebietes für ILs zeigt sich unter anderen aus folgenden Gründen als viel versprechend.^{[19],[17],[18]} Sowohl salzartige wie auch neutrale APIs (Active Pharmaceutical Ingredients) können in fester Form zur polymorphen Umwandlung neigen.^{[20],[21]} Dieses Potential zur polymorphen Umwandlung birgt Gefahren für die korrekte Dosierung des entsprechenden Medikamentes. Die Arbeitsgruppe um *Robin Rogers* zeigte, dass insbesondere dieses Problem mit Hilfe von bei Raumtemperatur flüssigen API-ILs (Active Pharmaceutical Ingredients-Ionic Liquids) umgangen werden kann.^{[21],[22]}

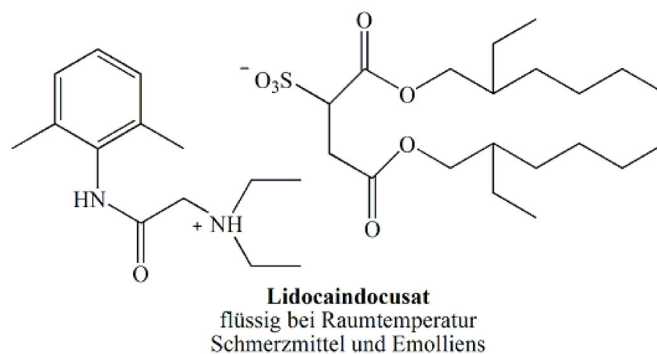


Abbildung 3: Beispiel für eine neue API-IL.^[17]

Eine andere Anwendung von ILs im pharmakologischen Bereich ist die Verwendung in Drug-Delivery-Systems.^[23] *Jautely et al.* führte ILs als Lösungsmittel oder Lösungsmittelvermittler für in Wasser schwerlösliche APIs im Jahre 2008 ein.^[24] *Moniruzzaman et al.* zeigte, dass IL/Öl Microemulsionen potentielle Carrier-Systeme für schlecht lösliche APIs, wie Acyclovir darstellen.^{[25],[26]}

An diesen wenigen ausgewählten Anwendungsbeispielen wird deutlich, welche vielfältigen Möglichkeiten die Substanzklasse der Ionischen Flüssigkeiten (ILs) bietet.

2 Wissensstand und Zielsetzung

Die vielfältigen Möglichkeiten des Einsatzes von Ionischen Flüssigkeiten (IL) bilden die Basis für das Arbeitspaket A2 *Ionische Flüssigkeiten als temporäre Implantatbeschichtung* des Projektes REMEDIS *Implantattechnik der Zukunft*. Hier ist geplant Beschichtungen basierend auf ILs und dem Medikament Paclitaxel (PTX) für Drug Eluting Ballons (DEB) für koronare Anwendungen zu entwickeln.

2.1 Drug Eluting Ballons (DEB)

Bei der Ballon Angioplastie, auch Perkutane Transluminale Coronare Angioplastie (PTCA) genannt, handelt es sich um ein Standardverfahren zur Behandlung von koronaren Herzerkrankungen. Bei dieser Methode werden durch Plaque verengte Blutgefäße mit Hilfe der Ballondilatation erweitert. Dafür wird der Ballonkatheter über die Leiste mit Hilfe eines Führungskatheters zu dem verengten Gefäß geschoben und dort mit einer Mischung aus Kontrastmittel und Kochsalzlösung entfaltet (siehe Abbildung 5). Durch die Ballondilatation wird das Gefäß mit einem Druck zwischen 2 bis 8 bar für 30 bis 120 Sekunden unter Ausnutzung der Elastizität der Gefäßwand aufgeweitet. Um eine erneute Verengung des Blutgefäßes zu unterbinden, wird oft zusätzlich ein Stent (Koronargefäßstütze) implantiert. Der Stent wird zusammen mit dem Ballonkatheter zur Engstelle des Gefäßes gebracht, dort durch den dilatierten Ballon entfaltet und an die Gefäßwand gedrückt. Der Ballon, wie auch der Führungsdraht wird nach erfolgter Dilatation wieder aus dem Blutgefäß entfernt.^{[27],[28]}

Eine häufige Komplikation bei der PTCA ist die Restenose, oder auch im Falle eines eingesetzten Stents, die In-Stent-Restenose, diese tritt bei 30-50% der Patienten auf.^[28] Bei der Restenose handelt es sich um eine Art beschleunigte Arteriosklerose-Antwort auf dilatationsbedingte Verletzungen der Gefäßwand. Diese Verletzungen führen unter anderen zur Proliferation und Migration glatter Muskelzellen und somit zu einer erneuten Verengung des Blutgefäßes. Diese Komplikation tritt meist innerhalb eines Jahres nach der PTCA auf.^{[27],[28]}

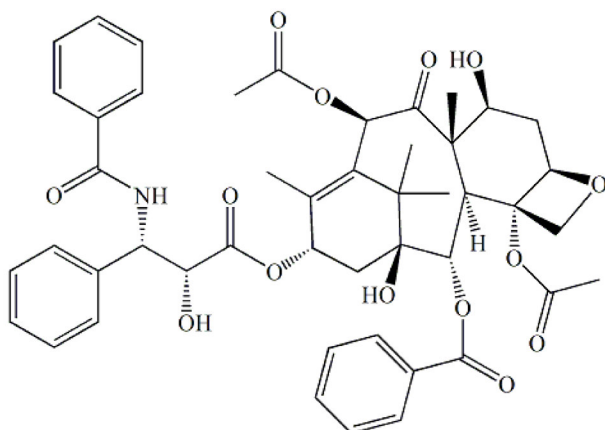


Abbildung 4: Strukturformel von Paclitaxel (PTX).

Um diese Komplikation zu vermeiden, kann der bereits erprobte Wirkstoff Paclitaxel (PTX) eingesetzt werden. Dieser hemmt effektiv Migration und Proliferation der glatten Muskelzellen in die behandelte Gefäßwand und wird in kurzer Zeit von dieser resorbiert.^{[27],[29]} In den letzten Jahren hat sich für diese Technik der Drug-Eluting-Stent (DES) in der klinischen Anwendung etabliert. Entscheidend ist dabei, dass der DES so konzipiert ist, dass der Wirkstoff über einen längeren Zeitraum an die Gefäßwand abgegeben wird. Das kann jedoch den Heilungsprozess längerfristig negativ beeinflussen. Als eine Alternative zum DES hat sich in Studien der Drug-Eluting-Ballon (DEB) erwiesen.^{[30],[31],[32]} Hier wird der Wirkstoff während des kurzen Zeitraums der Dilatation an das Gewebe abgegeben. Dies reicht aus, um die Gefahr der Restenose deutlich zu senken und beeinflusst die längerfristige Heilung des betroffenen Gefäßabschnittes kaum. Weiterhin ermöglichen DEBs im Gegensatz zu den DES die Behandlung von kleinen Blutgefäßen, Verzweigungen und längeren Läsionen mit PTX.^{[32],[33]}

Die Beschichtung eines DEBs muss für eine effektive Übertragung des Wirkstoffs auf das Zielgebiet folgende Eigenschaften besitzen:

1. Der Wirkstoff muss homogen auf der gesamten Oberfläche des Ballons verteilt sein.
2. Die Beschichtung sollte stabil bei der Verarbeitung und bei der Aufbewahrung sein.
3. Der Wirkstoffverlust während der Einführung sollte möglichst gering sein.
4. Die Beschichtung sollte die Fähigkeit der Wirkstofffreigabe während der Ballondilatation besitzen.
5. Die Beschichtung sollte eine effektive Übertragung des Wirkstoffs auf die Gefäßwand ermöglichen.^[34]

Um eine Restenose effektiv zu unterbinden, hat sich bei präklinischen Studien eine Beladung der DEBs mit 3 μg Paclitaxel pro mm^2 als optimale erwiesen.^[35]

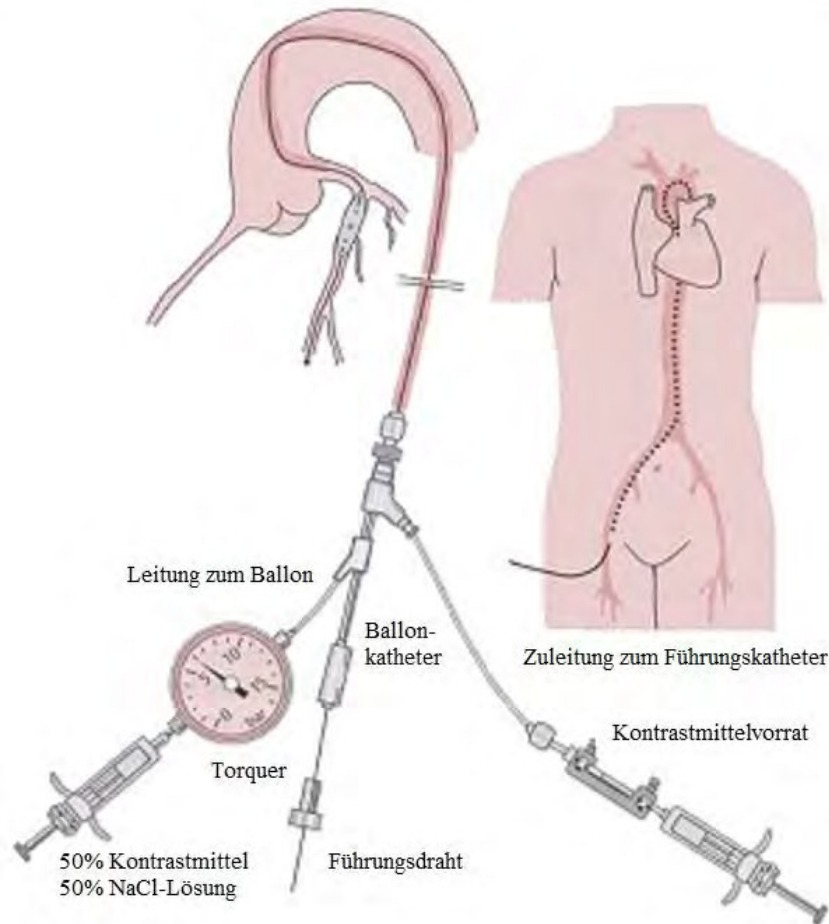


Abbildung 5: Die perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA).^[36]

Kommerziell sind nicht nur Ballonkatheter mit reiner PTX Beschichtung erhältlich, sondern auch welche mit PTX/Additiv Beschichtung (siehe Tabelle 1). Das PTX ist ein lipophiles Medikament, wobei gerade diese Eigenschaft die Aufnahme in die Gefäßwand während der kurzen Ballondilatation erschwert. Des Weiteren kristallisiert PTX in harten Nadeln aus, welche leicht von der Oberfläche des DEBs während des Einführens des Ballons zum Zielort abblättert. Additive sollen den Transfer des hydrophoben Wirkstoffs in die Gefäßwand verbessern und den Wirkstoffverlust bei der Einführung des Ballons verringern.^[35] Des Weiteren werden durch hydrophile Additive höhere Konzentrationen von PTX in der Gefäßwand erreicht.^[37]

Tabelle 1: Beispiele für kommerziell erhältliche DCB.^[35]

DEB	Unternehmen	Paclitaxel Gehalt	Beschichtungs- technologie
ELUTAX[®]	Aachen-Resonance [®] GmbH, Aachen, Germany	3 µg/mm ²	Reines PTX
PANTERA LUXTM	Biotronik GmbH, Berlin, Germany	3 µg/mm ²	PTX und Butyryl-tri- hexyleitrat
SeQuent Please[®]	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany	3 µg/mm ²	Paccocath [®] Technology (PTX und Iopromid)
DIOR[®]	Eurocor AG, GmbH, Bonn, Germany	3 µg/mm ²	PTX und Shellac [®] Technology (Aleuritin- und Shellol-säure)
IN.PACT PacificTM	Medtronic Inc., Frauenfeld, Switzerland	3 µg/mm ²	FreePac TM , PTX und Urea

Die *Paccocath Technology* nutzt Iopromid als Additiv und den Wirkstoff PTX als Beschichtung für Ballonkatheter. Iopromid wird in der Medizin auch als Kontrastmittel in der Radiologie genutzt. Das hydrophile Iopromid verbessert die Löslichkeit und den Transfer von PTX in die Gefäßwand. Bei Freisetzungsversuchen wurde festgestellt, dass 80% der Beschichtung nach Erreichen des zu behandelnden Gefäßabschnittes noch auf der Oberfläche des Ballons vorhanden ist. In der Regel reicht eine 60 sekündige Ballondilatation aus, um die notwendige Dosis des PTX auf die Gefäßwand zu übertragen. Des Weiteren ist die Paccocath Beschichtung während einer Ethylenoxid-Sterillisation stabil und über ein Jahr lagerstabil.^[29] Die *FreePac Technology* nutzt als natürliches Additiv Harnstoff. Harnstoff ist hydrophil und verbessert im Vergleich zu einer reinen PTX-Beschichtung die Wirkstofffreisetzung und –absorption im Zielgewebe. Mit Hilfe von Harnstoff kann die benötigte Zeit zur Wirkstofffreisetzung bis auf 30 Sekunden reduziert werden. Eine Verlängerung der Ballondilatation auf über 60 Sekunden führt zu keiner weiteren Wirkstofffreisetzung.^[35]

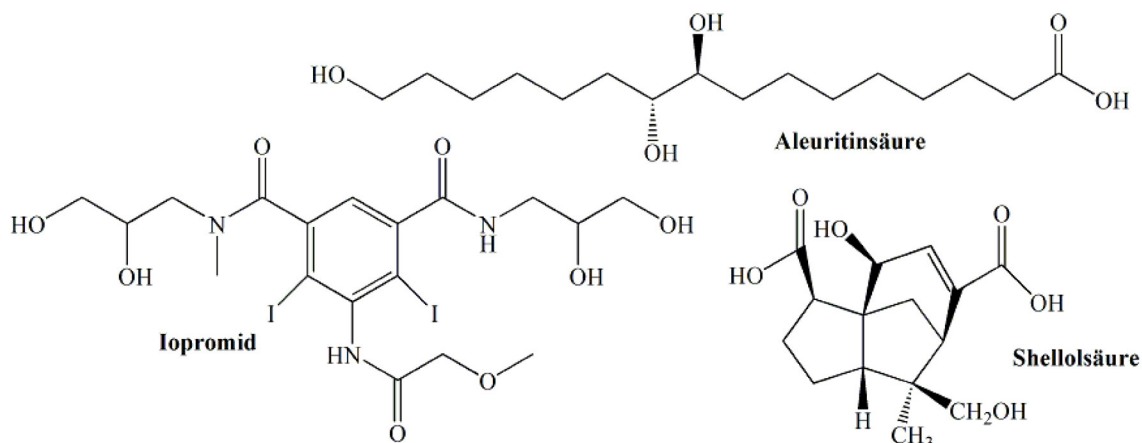


Abbildung 6: Strukturformel von Iopromid, Aleuritinsäure und Shellolsäure.

Die *Shellac[®] Technology* basiert auf PTX und auf einem Gemisch aus Aleuritin- und Shellolsäure. Diese Beschichtung ist nicht kristallin, sondern besitzt eine harzige Konsistenz. In einer klinischen Studie wurde 2010 von *Posa et al.* die Sicherheit und Effektivität dieser Beschichtungstechnologie mit Hilfe von Schweinearterien untersucht. Dabei wurde eine effektive Wirkstofffreisetzung ebenfalls innerhalb von 30 Sekunden dokumentiert.^[38]

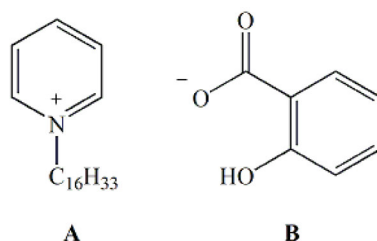


Abbildung 7: Cetpyrsal als Kombination von A: antibakterielles Kation und B: entzündungshemmendes Anion.

Im Arbeitspaket A2 des REMEDIS-Projektes wurden verschiedene Ionische Flüssigkeiten (ILs) auf ihre Eignung als Additiv für eine Ballonkatheterbeschichtung geprüft. Dabei wurde von *Dr. Florian Stein* im Rahmen seiner Dissertation^[39] festgestellt, dass sich die IL Cetpyrsal (Cetylpyridiniumsalicylat, siehe Abbildung 7) sehr gut als Additiv eignet. In Abbildung 8 sind Fotos und Mikrofotografieaufnahmen von unbeschichteten und mit Cetpyrsal/PTX beschichteten Ballonkathetern dargestellt. Auf den Fotos des entfalteten beschichteten Ballons ist gut zu erkennen, dass die Beschichtung aus Cetpyrsal und PTX sehr gleichmäßig auf der Oberfläche verteilt ist. Auch im Vergleich zu anderen Additiven wurde in Freisetzungsversuchen die gute Eignung von Cetpyrsal als Additiv bestätigt.^{[40],[41],[42]} Problematisch an Cetpyrsal als Beschichtungsmaterial ist, dass das Anion (Salicylat) wie auch

das Kation (Cetylpyridinium) pharmakologisch aktive Substanzen sind und in der Kombination des Cetpyrsals keine Zulassung als Medikament besitzen. Aus diesem Grund ist Cetpyrsal als Additiv in einer Ballonkatheterbeschichtung problematisch, da es die Marktzulassung des neu entwickelten DEBs wahrscheinlich erschweren würde.

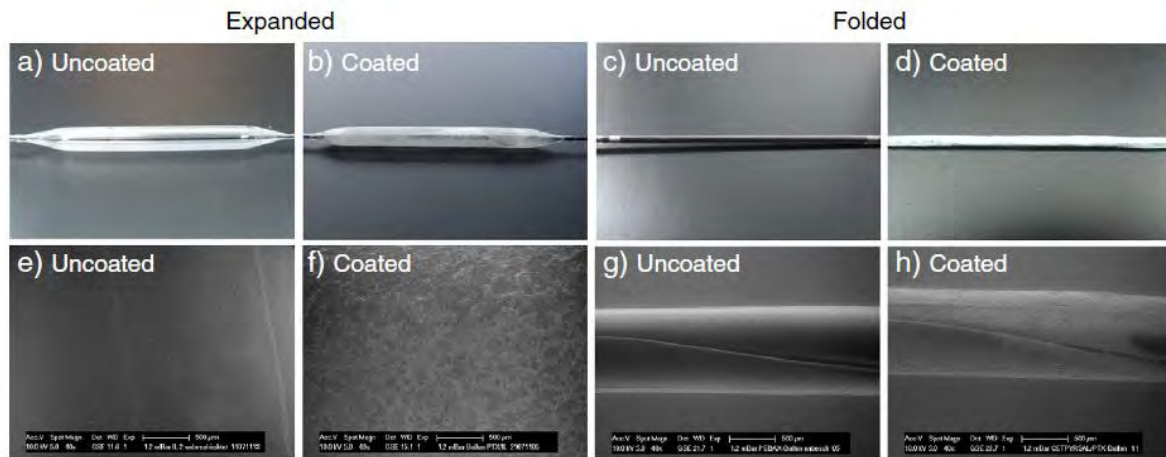


Abbildung 8: Fotos (a-d) und Mikrofotografieaufnahmen (e-h) von unbeschichteten (a, c, e, g) und via Pipettierverfahren beschichtete (Cetpyrsal/PTX 1:1 mit einer Wirkstoffbeladung von $3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$) Ballonkatheter (b, d, f, h). Aufgeblasener (a, b, e, f) und gefalteter (c, d, g, h) Ballonkatheter.^[42]

Als Alternative zu Cetpyrsal als Additiv für eine Beschichtung von Ballonkathetern sollen Kohlenhydrat-basierte ILs entwickelt werden.

2.2 Kohlenhydrat-basierte Ionische Flüssigkeiten eine Literaturübersicht

Im Jahr 1910 machten *Emil Fischer* und *Karl Raske*^[43] die Zufallsentdeckung, dass sich α -Acetobromglucose und Pyridin in equimolekularen Verhältnissen miteinander zu einem Produkt verbinden, welches sich wie ein Bromsalz verhält. Sie postulierten die links in Abbildung 9 gezeigte Struktur **A**, die sich bei späteren Untersuchungen als das β -Pyranosid **B** herausstellte.^[44]

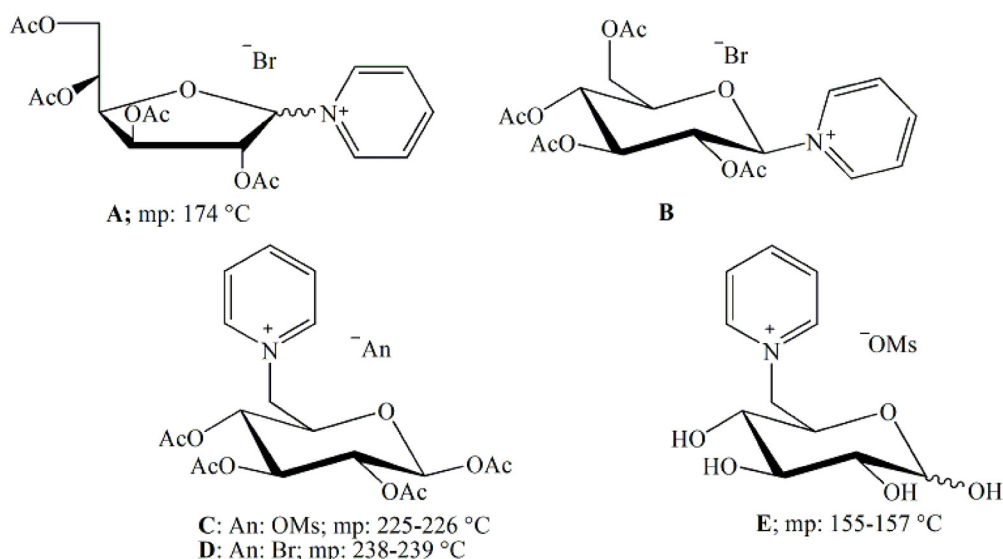


Abbildung 9: A: von *E. Fischer* und *K. Raske* postulierte Struktur;^[43] B: von *R.U. Lemieux* und *A.R. Morgan* beschriebene β -Pyranosid;^[44] C,D und E: von *B. Iselin* und *J. Sowden* dargestellte Salze.^[45]

B. Iselin und *J. Sowden*^[45] beschrieben im Jahr 1951 die Synthese von Pyridinium-Salzen, bei denen die primäre Hydroxy-Gruppe der D-Glucose gegen Pyridin ausgetauscht wurde. Dafür wurde Tetra-acetyl-6-methansulfonyl- β -D-glucopyranose mit Pyridin erhitzt. Bei dem auf diese Weise erhaltenen Tetra-acetyl-6-pyridinium-6-desoxy- β -D-glucosemethansulfonat (C) wurde das Methansulfonat-Anion mittels Anionenaustauscher gegen Bromid ausgetauscht. Auch das Abspalten der Acetyl-Gruppen unter Zemplén-Bedingungen vom Salz C wurde erreicht und ein Glucose-basiertes Salz mit freien OH-Gruppen erhalten (siehe Abbildung 9 Verbindung E). Allerdings sind diese Salze per Definition keine ionischen Flüssigkeiten (ILs), da die Schmelzpunkte weit über 100 °C liegen.

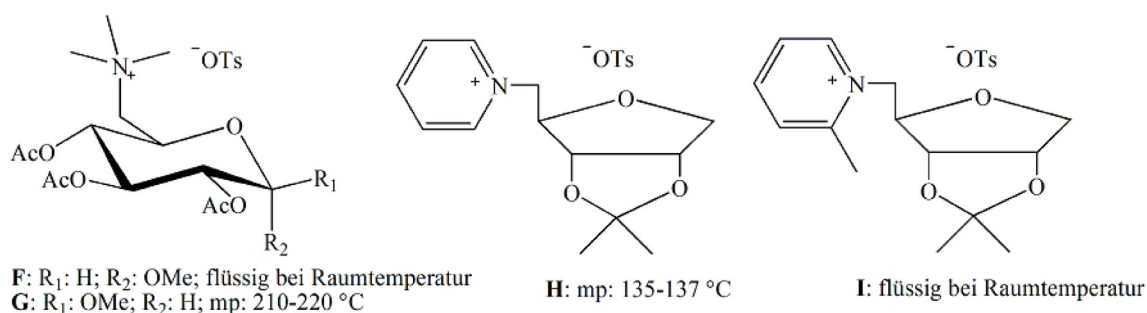


Abbildung 10: Beispiele für die von *Wiśniewski et al.* synthetisierten Salze; F und G: α - und β -Anomer von *N*-(Methyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-6-deoxy-D-glucopyranosid-6-yl)trimethylammoniumtosylat;^[46] H und I: *N*-(1,4-Anhydro-5-deoxy-2,3-*O*-isopropylidene-D,L- ribitol-5-yl)-ammoniumtosylat.^[47]

Eine polnische Arbeitsgruppe aus Danzig veröffentlichte 2004 zwei Artikel über die Synthese und Strukturaufklärung von quartären Ammoniumsalzen, basierend auf dem α - und β -Anomer

des Methyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-D-glucopyranosids (**F** und **G**)^[46] und dem racemischen Gemisch 1,4-anhydro-5-deoxy-2,3-*O*-isopropylidene-D,L-ribitol (**H** und **I**).^[47] Um die kationischen Funktionen zu erzeugen, wurden unter anderem die tertiären Amine Trimethylamin und Triethylamin und die aromatischen Aminderivate Pyridin und 2-Methylpyridin genutzt und über die Tosyl-Fluchtgruppe in den Zucker eingeführt. Die erhaltenen Strukturen wurden auf fungizide Eigenschaften überprüft. Die Ergebnisse waren aber negativ. Im Jahr 2009 veröffentlichte dieselbe Arbeitsgruppe eine Untersuchung zur Abspaltung der Isopropyliden-Schutzgruppe aus den *N*-(1,4-Anhydro-5-deoxy-2,3-*O*-isopropylidene-D,L-ribitol-5-yl)ammonium Salzen mit Trifluoressigsäure. Dadurch sollte die fungizide Aktivität verbessert werden.^[48] Jedoch zeigten auch diese Salze nur geringe fungizide Aktivität.

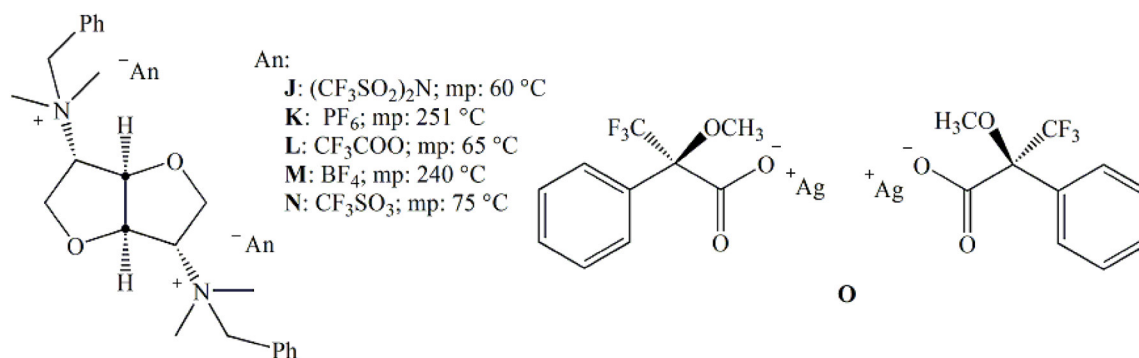


Abbildung 11: J-N: Bis(ammonium)-ILs auf Isomannid-Basis von *Malhotra et al.*; **O**: racemisches Moscher's Säure Silbersalz.^[49]

In den Jahren 2007 und 2008 wurde von *Malhotra et al.* in zwei Artikeln über die Darstellung und Anwendung von Ammonium- und Bis(ammonium)-ILs auf Isomannid-Basis berichtet.^{[49],[50]} In Versuchen mit dem racemischen Moscher's Säure Silbersalz (**O**) zeigten sich diese als gute Reagenzien zur chiralen Differenzierung von Racematen. Die analytische Untersuchung hierzu erfolgte mittels ¹⁹F-NMR Spektroskopie.

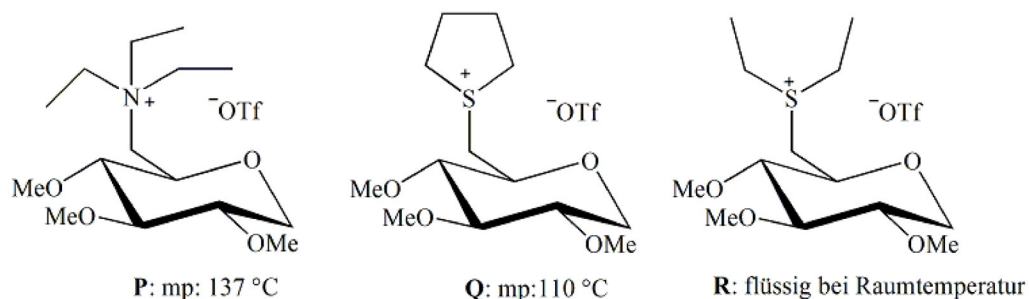


Abbildung 12: Von Russo *et al.* dargestellte Salze.^[51]

Eine italienische Arbeitsgruppe veröffentlichte 2007 ein Artikel über Glucose-basierten ILs als mögliche chirale Lösungsmittel.^[51] Ausgehend von Methyl- α -D-glucopyranose sind drei unterschiedliche Salze synthetisiert worden (siehe Abbildung 12). Dabei wurde das anomere Zentrum reduziert, um eine höhere thermische Stabilität zu erhalten. Die sekundären Hydroxy-Gruppen wurden in die chemisch sehr stabilen Methylether überführt. Um die primäre Alkoholgruppe gegen die drei kationischen Funktionen Triethylamin, Diethylsulfid und Tetrahydrothiophen auszutauschen, wurde die Triflat-Fluchtgruppe eingesetzt, die dann im fertigen Salz als Anion auftritt. Die erhaltenen Salze wurden analytisch charakterisiert, ihr thermisches und Ion-Pairing Verhalten in Hinsicht auf ihre Eignung als Lösungsmittel für organische Reaktionen untersucht. Es wurden jedoch keine weiteren Ergebnisse zum Einsatz als Lösungsmittel für chemische Reaktionen veröffentlicht.

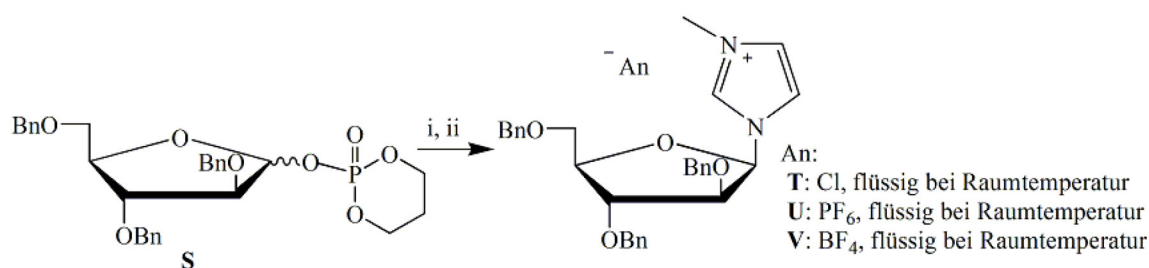
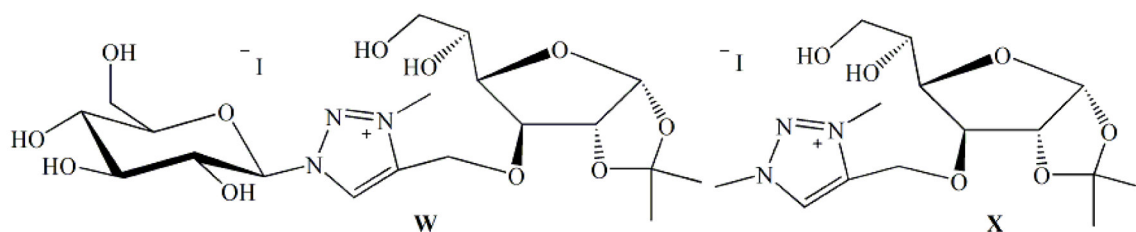
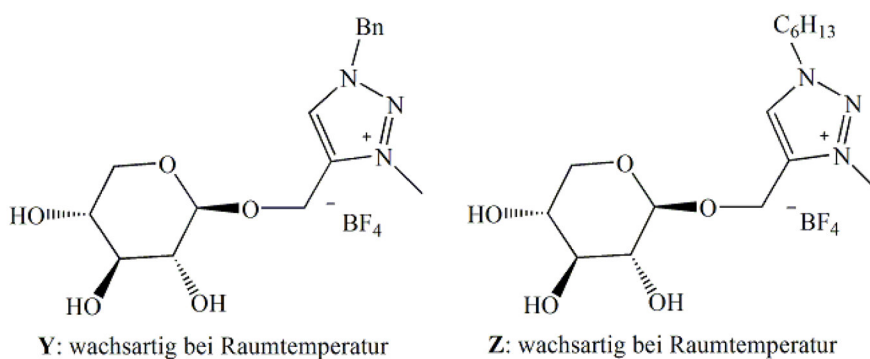


Abbildung 13: Synthese von D-Arabinose-basierter ILs nach Singh *et al.*^[52] (i) MeNIm·HCl, TMSOTf (cat.), CH₂Cl₂, -78 °C, (58%); (ii) NH₄PF₆ (98%) or NH₄BF₄ (98%)

Eine indische Arbeitsgruppe hat 2008 eine effiziente Synthese für chirale bei Raumtemperatur flüssige ILs entwickelt, um sie als mögliche Lösungsmittel einzusetzen.^[52] Dafür wurde am anomeren Zentrum von D-Ribofuranose, D-Xylofuranose, D-Arabinofuranose und L-Arabinofuranose als kationische Funktion *N*-Methylimidazolium eingeführt und die Hydroxylgruppen in Benzylether umgewandelt (siehe Abbildung 13). Um die chemische Stabilität der erhaltenen ILs zu prüfen, wurden sie verschiedenen Reaktionsbedingungen, wie z.B. den stark basischen Bedingungen einer Grignard Reaktion ausgesetzt. Dabei erwiesen sie sich als ausreichend stabil. Allerdings wurden bei der Hydrogenolyse mit Pd(OH)₂ erwartungsgemäß die Benzylether angegriffen. In diesem konkreten Fall wurde selektiv und mit guten Ausbeuten die primäre OH-Gruppe freigesetzt.

Abbildung 14: Glucose-basierte 1,2,3-Triazolium ILs von Jain *et al.*^[53]

Im Jahr 2013 veröffentlichte Jain *et al.*^[53] die Synthese von Glucose-basierten 1,2,3-Triazolium ILs (Abbildung 14) mit Hilfe der Klick-Chemie. Diese neuen Triazolium ILs wurden über eine Kupferiodid katalysierte, regioselektive Cycloaddition von Glucoseazid mit einem Glucosealkin und einer daran angeschlossenen Quaternisierungsreaktion mit Methyljodid dargestellt. Diese ILs wurden speziell auf ihre Eignung als koordinierendes Lösungsmittel und Ligand für die Cu(I) katalysierte Aminierung von Iodo-, Bromo- und Chlorobenzen untersucht und zeigten hier gute Ergebnisse.

Abbildung 15: D-Xylose-basierte Triazolium ILs von Bouquillon *et al.*^[54]

Ebenfalls im Jahr 2013 berichtete eine französische Arbeitsgruppe über die fünf Stufensynthese zu zwei D-Xylose-basierenden Triazolium-ILs (Abbildung 15). Auch bei dieser Synthese war der Schlüsselschritt eine Kupfersulfat katalysierte Klick-Cycloaddition von β -Propargylxylosid und einem Benzyl- bzw. einem Hexylazid und einer darauf folgender Quaternisierungsreaktion mit dem Meerwein Salz Trimethyloxoniumtetrafluoroborat. In Hinsicht auf eine mögliche Nutzung als Lösungsmittel wurde von den zwei erhaltenen hydrophilen Salzen die Glasübergänge (Tg: **Y** = 4 °C; **Z** = 2,7 °C) und die Zersetzungstemperaturen (dp: **Y** = 150 °C; **Z** = 120 °C) ermittelt. Allerdings wurden noch keine weiteren Ergebnisse hinsichtlich einer Nutzung als Lösungsmittel veröffentlicht.

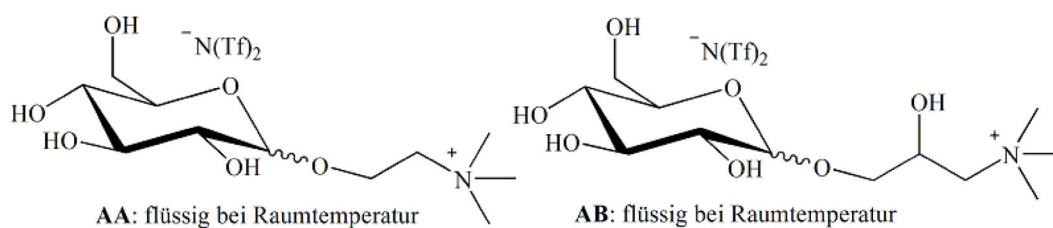


Abbildung 16: Zwei Beispiele für Glucose-basierte ILs von Chrobok *et al.*^[55]

Chrobok *et al.*^[55] berichtete 2014 über die Synthese und Charakterisierung von ILs auf der Basis ungeschützter Zucker. Für die Synthese des Kations diente als Ausgangsmaterial D-Glucose und verschiedene Chloralkohole. Als Anion kommt Bistriflimid zum Einsatz (Abbildung 16). Diese ILs zeichnen sich neben ihrem niedrigen Schmelzpunkt durch ein ausgeprägtes Netzwerk von Wasserstoffbrückenbindungen aus. Die ILs wurden in einer Modellreaktion mit Cyclopentadien und Maleinsäuredimethylester oder Methylacrylat auf ihre Eignung als Katalysator in Diels-Alder Reaktionen geprüft und zeigten hierbei gute Ergebnisse.

Nach sorgfältiger Recherche fanden sich in der Literatur keine geeigneten Kohlenhydrat-basierte ILs, die als Additiv für eine Beschichtung für DCBs eingesetzt werden können.

2.3 Ziel dieser Arbeit

Im Rahmen dieser Dissertation galt es neue Kohlenhydrat-basierte Ionische Flüssigkeiten (ILs) zu synthetisieren und diese auf ihre Eignung als mögliches Additiv für eine Beschichtung von Drug-Eluting-Ballons (DEBs) zu testen. Die ILs müssen dafür folgende Anforderungen erfüllen:

1. Der Schmelzpunkt soll zwischen 40-70°C liegen.
2. Die ILs sollen nicht zu gut wasserlöslich sein.
3. Die Toxizität der ILs soll möglichst gering sein.
4. Die ILs sollen keine pharmakologische Aktivität aufweisen.
5. Der Wirkstoff und die IL sollen zusammen eine homogene Beschichtung ergeben.

Der Temperaturbereich des Schmelzpunktes von 40-70 °C ist darin begründet, dass auf diese Weise eine lagerbeständige Beschichtung erhalten wird. Auch sollen die ILs nicht bereits bei

Körpertemperatur schmelzen, sondern erst bei der Ballondilatation. Der Ballonkatheter wird mit Hilfe von Flüssigkeit entfaltet, wobei diese eine Temperatur von bis zu 70 °C besitzen kann, ohne dass die Gefäßwand geschädigt wird. Erst unter diesen Bedingungen soll die IL schmelzen und den Wirkstoff freisetzen.

Die Wasserlöslichkeit der IL soll herabgesetzt sein, um ein Abspülen der Beschichtung auf dem Weg durch die Blutgefäße zum Applikationsort möglichst gering zu halten. Das macht eine Umwandlung der Hydroxyl-Gruppen des Zuckers in Ether-Gruppen notwendig. Allerdings sollten die ILs trotzdem eine gewisse Wasserlöslichkeit behalten, um nach der Ballondilatation und Freisetzung des Wirkstoffes ein Verklumpen der IL im Blutgefäß zu vermeiden.

Eine geringe Toxizität der IL ist eine wichtige Voraussetzung für die angestrebten Anwendungen im lebenden Organismus und wird mittels Viabilitätstests und Proliferationstests an Mausfibroblasten überprüft. Um die Problematik die beim Cetpyrsal als Beschichtung für DEBs auftrat zu umgehen, sollten die ILs möglichst keine pharmakologische Aktivität besitzen. Des Weiteren sollte eine in Methanol gelöste Mischung aus der IL und Paclitaxel (PTX) auf dem Ballonkathetermaterial wieder auskristallisieren und auf diese Weise eine gleichmäßige Beschichtung ergeben.

Im Kapitel *Wissensstand und Zielsetzung* wurden die Anforderungen an eine IL, welche für die Beschichtung von Ballonkathetern genutzt werden kann, erläutert. Unter anderen sollte sie nicht zu gut in Wasser löslich sein. Aus diesem Grund lag es nahe die sekundären Alkohol-Gruppen in Ether-Gruppen umzuwandeln und das anomere Zentrum der D-Glucose mit Hilfe einer glycosidischen Bindung zu blockieren, um die Wasserlöslichkeit herabzusetzen. Außerdem wurde mit Bildung einer glycosidischen Bindung, die gewünschte Pyranoseform und die Stereochemie am anomeren Zentrum festgelegt. Somit wird es möglich den Einfluss der Ether-Gruppen, wie auch der Art der glycosidischen Bindung auf physikalische Größen (Schmelz- und Zersetzungspunkt) zu untersuchen. Weiterhin wird die Wirkung dieser Strukturen auf das toxikologische Verhalten in Beziehung gesetzt.

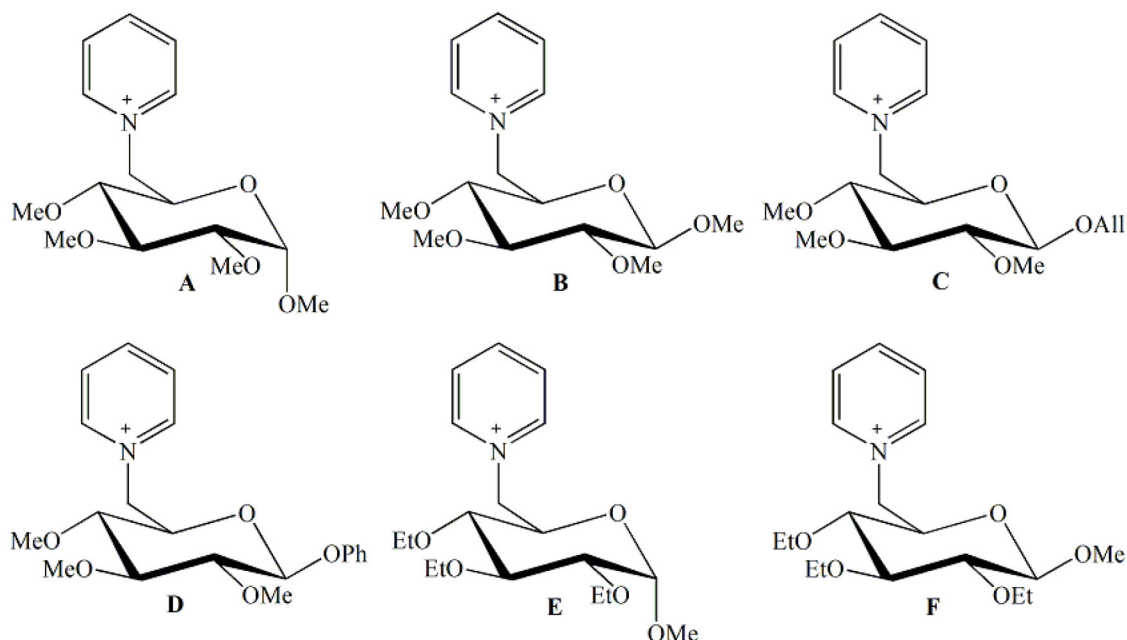


Abbildung 18: Syntheseplanung für den kationischen Teil der Pyridinium-Salze ausgehend von vier verschiedenen Glucosepyranosiden.

Es wurden vier verschiedene Glycoside ausgewählt. Einerseits das Methyl- α -D-glucopyranosid und das Methyl- β -D-glucopyranosid, wobei der Einfluss der Konfiguration des anomeren Zentrums auf physikalische Größen untersucht wurde. Andererseits wurden das Allyl- β -D-glucopyranosid und das Phenyl- β -D-glucopyranosid genutzt. Hier können die Aglycone durch die vorhandenen Π -Bindungen zusätzliche Wechselwirkungen untereinander oder auch z.B. mit korrespondierenden Aminosäureresten aufbauen. Zur Blockierung der sekundären Hydroxy-Gruppen wurden zunächst die entsprechenden Methylether synthetisiert. Ein Vorteil von Ether-Strukturen gegenüber den häufig eingesetzten Acetylgruppen ist ihre

weitaus höhere Stabilität gegen saure und basische Hydrolyse. Im Falle der beiden Methylglycoside kamen dann noch Ethylether-Gruppen zum Einsatz. So war es möglich sechs verschiedene Glucose-basierte Kationen darzustellen.

Bei der Wahl der Anionen war zu beachten, dass diese nicht das Potential besitzen Fluor zu übertragen. Dieses schloss die Nutzung von Tetrafluoroborat und Hexafluorophosphat aus, welche bei den ILs zu den häufigsten Anionen zählen. Besonderes Augenmerk richtete sich auf die Anionen, die vorher auch als Fluchtgruppe in der Quarternisierungsreaktion dienten. Bei geeigneter Auswahl konnte ein Anionenaustausch vermieden werden. Es boten sich Halogene wie Bromid und Iodid oder Sulfonate wie Triflat,^[51] Tosylat^[47] und Mesylat^[45] an. Die Entscheidung fiel auf die Sulfonate, da Brom und Iod im Vergleich zu den Sulfonaten eine stärkere Ionenpaarbindung ausbilden, was vermuten lässt, dass die resultierenden Salze einen höheren Schmelzpunkt als 100 °C besitzen.^[57]

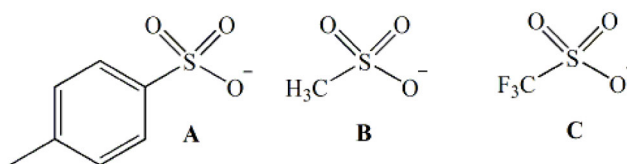


Abbildung 19: Geplante Nutzung drei verschiedener Sulfonate sowohl als Fluchtgruppe und als Gegenion: A: Tosylat (OTs); B: Mesylat (OMs); C: Triflat (OTf).

Die sechs unterschiedlichen Glucose-basierten Kationen sollen nun mit den drei Sulfonat-Anionen zu verschiedenen Salzen kombiniert werden.

3.1.2 Synthese der Glucose-basierten Salze und ILs

Zunächst wurden die entsprechenden Glycoside der Glucose bereit gestellt. Die Methyl- α -D-glucopyranosid (**1**) und die Methyl- β -D-glucopyranosid (**2**) wurden über die Firma *Sigma Aldrich* käuflich erworben, können aber auch, wie das Phenyl- und das Allylglucosid, einfach selbst hergestellt werden.

Um gezielt das α -Anomer der Methylglycosids zu synthetisieren, bietet sich die klassische Glycosylierung nach *Emil Fischer*^[58] an. Die Glycosylierung wird in Methanol unter saurer Katalyse durchgeführt und es entsteht hauptsächlich das thermodynamisch stabilere α -

Anomer des Methylglycosides. Eine Verbesserung ist die Durchführung der *Fischer-Glycosylierung* mit Hilfe von Microwellen. Hier kann laut Literatur das reine Methyl- α -D-glucopyranosid (**1**) in noch höheren Ausbeute isoliert werden.^[59]

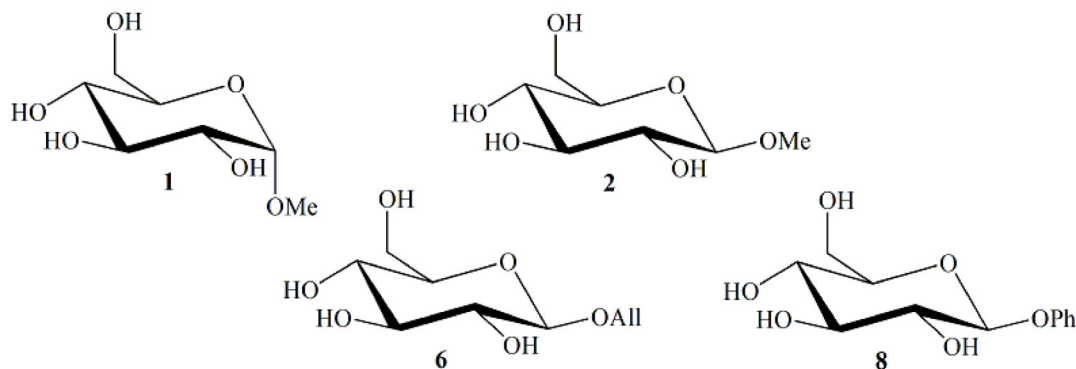


Abbildung 20: Übersicht der Glycoside.

Das β -Anomer des Methylglycosids kann nach der Methode von *Wilhelm König* und *Eduard Knorr* rein dargestellt werden. Allerdings ist bei dieser Methode eine Mehrstufensynthese nötig. Dafür wird die D-Glucose zunächst peracetyliert und im Anschluss daran in die Acetobromglucose überführt. Mit der Acetobromglucose erfolgt nun die Glycosylierung mit Hilfe von Silbersalzen (Ag^+). Allerdings sind diese in vielen organischen Lösungsmitteln sehr schlecht löslich. Aus diesem Grund bietet sich die *Helperich-Variante*^[60] an, bei der Hg^{II} -Salze als Promotoren eingesetzt werden. Als letzter Schritt bleibt noch die Desacetylierung zum Methyl- β -D-glucopyranosid (**2**).

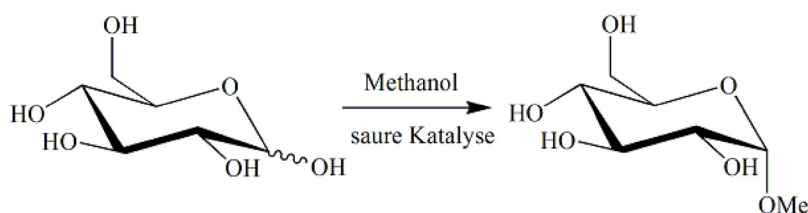


Abbildung 21: Darstellung des Methyl- α -D-glycopyranosids mit Hilfe der klassischen *Fischer Glycosylierung*.

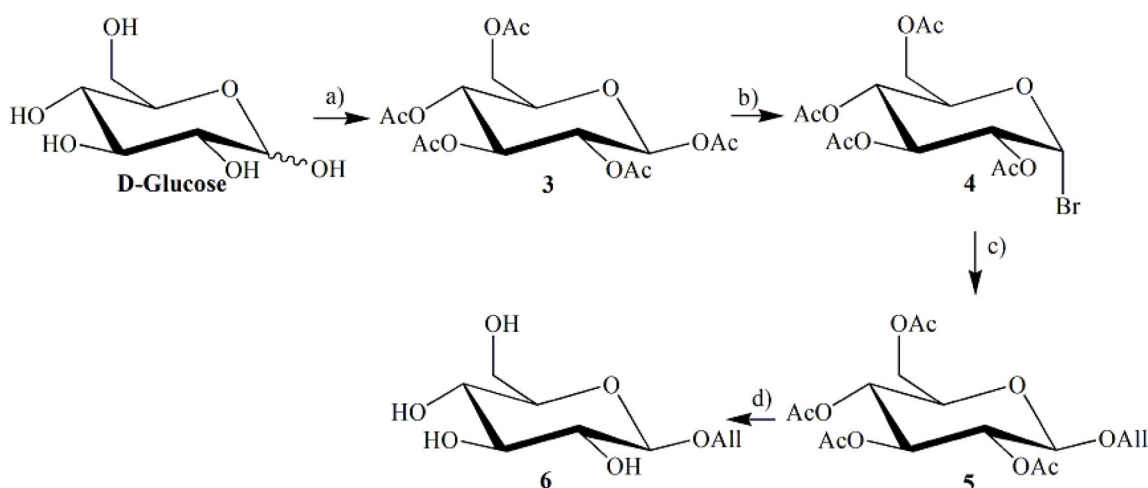


Abbildung 22: Synthese vom Allylglycosid 6; a) NaOAc, Essigsäureanhydrid, 63%; b) HBr, CHCl₃, 95%; c) Allylalkohol, Hg(CN)₂, HgBr₂, 90%; d) Zemplén Bedingungen, 95%

Dieses einfache Syntheseprinzip lässt sich auch auf die Darstellung des Allyl-β-D-glycopyranosids (6) anwenden (siehe Abbildung 22). Diese Verbindung wurde selbst ausgehend von der D-Glucose hergestellt. Die dazu notwendigen Reaktionsschritte werden im Folgenden näher erläutert.

Der erste Schritt ist die Herstellung des peracetylierten β-Anomers der D-Glucopyranose (3). Hierfür wurde eine klassische Reaktionsführung aus der Kohlenhydratchemie gewählt. Mit Hilfe von Natriumacetat und Essigsäureanhydrid wurden bis zu 40 g der D-Glucose vollständig acetyliert und die Reinigung des reinen β-Anomers der D-Glucose erfolgte durch Kristallisation aus Ethanol. So wurde die Verbindung 3 mit einer Ausbeute von 65% erhalten.^[61] Der nächste Schritt in dieser mehrstufigen Synthese ist die Bildung eines Donors für die anschließende stereoselektive Glycosylierung. Die hierfür geeignete Acetobromoglucose (4) wurde im bis zu 15 g Maßstab mit sehr guten Ausbeuten von 95% aus der Verbindung 3 mit Hilfe von essigsaurer Bromwasserstoff-Lösung gewonnen. Dabei bildet sich auf Grund des anomeren Effektes ausschließlich das α-Anomer der Acetobromoglucose. Für den Schritt der Glycosylierung wurde die *Variante nach Helferich* gewählt.^[60] Dafür wurden bis zu 10 g der Verbindung 4 in Allylalkohol gelöst und mit Hg(CN)₂ als Säurefänger und HgBr₂ als Katalysator versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Um die Quecksilbersalze vom gewünschten Produkt zu trennen, wurde die Reaktionslösung mit Chloroform verdünnt. Der dabei entstandene Niederschlag an Hg-Salzen filtriert und das Filtrat mit 10%iger Kaliumiodid-Lösung gewaschen. So wurde die Verbindung 5 in sehr guten Ausbeuten von 90% erhalten. Im letzten Schritt wurden die Acetyl-Schutzgruppen mit einer sehr guten Ausbeute von 95% unter *Zemplén-Bedingungen* abgespalten. Dafür wurde

die Verbindung **5** in Methanol gelöst und mit katalytischen Mengen Natriummethanolat versetzt. Mit dieser einfachen und im größeren Maßstab durchführbaren Syntheseroute wurde die Allyl- β -D-glycopyranosid (**6**) ausgehend von der D-Glucose mit einer Gesamtausbeute von 51% dargestellt.

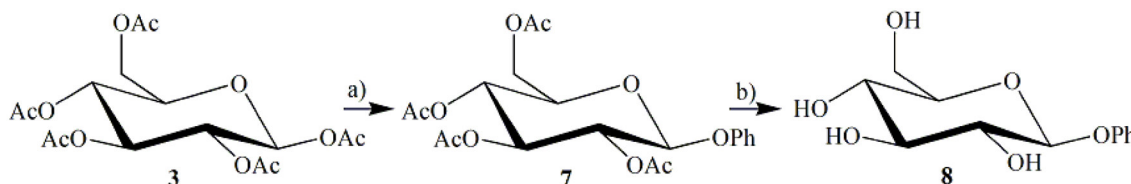


Abbildung 23: Synthese vom Phenylglycosid **8**; a) Phenol, *p*-Toluensulfonsäure Monohydrat, 95 °C, 15 mbar, 65% b) Zemlén Bedingungen, 95%.

Als Letztes der vier Glycoside wurde das Phenyl- β -D-glycopyranosid (**8**) synthetisiert.^{[62][61]} Dafür wurde 15 g der peracetylierte Verbindung **3** nach einer Methode von *Gent, Gigg und Penglis*^[63] mit vier äquivalenten Phenol und einer katalytischen Menge *p*-Toluensulfonsäure Monohydrat am Rotationsverdampfer für 90 Minuten bei 15 mbar auf 95 °C erhitzt. Das Produkt **7** wurde durch Kristallisation aus Ethanol mit einer Ausbeute von 65% erhalten. Auch hier wurde die Abspaltung der Acetyl-Schutzgruppen der Verbindung **7** unter *Zemlén Bedingungen* durchgeführt. So wurde die Verbindung **8** mit einer Gesamtausbeute von 40% ausgehend von der D-Glucose dargestellt.

Im nächsten Schritt wurden bei den vier verschiedenen Glycosiden **1**, **2**, **6** und **8** die sekundären Hydroxy-Gruppen in Methylether-Gruppen umgewandelt. Hierbei musste beachtet werden, dass die primäre OH-Gruppe für die spätere Bildung des Pyridinium-Kations frei bleibt. Dieses wurde mit Hilfe einfacher Schutzgruppenchemie realisiert. Um die Hydroxy-Gruppe in 6-Position zu schützen eignete sich die sterisch sehr anspruchsvolle Trityl-Schutzgruppe, da sie bei Raumtemperatur selektiv mit der primären OH-Gruppe zur Reaktion gebracht werden kann. Außerdem ist die Trityl-Schutzgruppe gegen basische Reaktionsbedingungen ausreichend stabil, um die Einführung der Methyl-Gruppen an den sekundären Hydroxy-Gruppen im nächsten Schritt zu erlauben. Die Etherbildung erfolgte unter klassischen Bedingungen mit starken Basen, wie z.B. Natriumhydrid oder auch Kaliumhydroxid.^[64] Des Weiteren lässt sich die Trityl-Schutzgruppe selektiv in Gegenwart von Methylether-Gruppen unter sauren Bedingungen abspalten.

Die Umsetzung zu den literaturbekannten tritylierten Verbindungen **9**^{[65],[66]}, **10**^{[66],[67]}, **11**^[68] und **12**^[69] war einfach in der Handhabung und die Verbindungen wurden in guten Ausbeuten

zwischen 66% und 83% erhalten. Dafür wurde eine in der Arbeitsgruppe von Prof. Vogel übliche Reaktionsführung für die selektive Einführung der Trityl-Schutzgruppe gewählt. Die Verbindungen **1**, **2**, **6** und **8** wurden jeweils in absoluten Dichlormethan gelöst und mit zwei äquivalenten Tritylchlorid bei Raumtemperatur versetzt. Als Base wurde Triethylamin und eine katalytische Menge 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP) verwendet. Diese Reaktion wurde mit den Methylglycosiden problemlos und ohne Einbußen bei der Ausbeute im 10 g Maßstab durchgeführt.

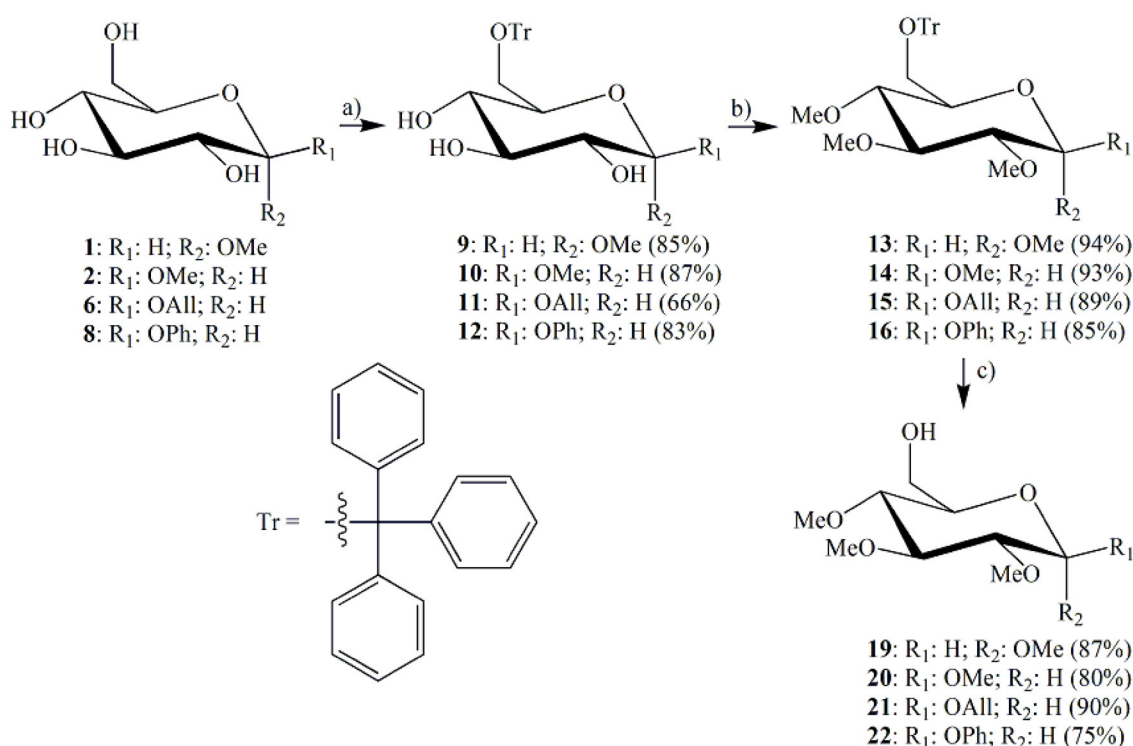


Abbildung 24: Synthese der Verbindungen **19**, **20**, **21** und **22** mit freier primärer Hydroxy-Gruppe und Methylether-Strukturen an den sekundären OH-Gruppen; a) Tritylchlorid, Triethylamin, DMAP, CH₂Cl₂; b) DMF, NaH (60 % auf Paraffinöl), Methyljodid; c) Essigsäure/Wasser (4:1).

Der nächste Schritt war die Umsetzung der Hydroxy-Gruppen der Verbindungen **9**, **10**, **11** und **12** zu deren Methylether-Strukturen. Dafür wurden die üblichen Reaktionsbedingungen der *Williamson-Ethersynthese* verwendet. Zunächst wurden die sekundären OH-Gruppen mit Natriumhydrid als Base behandelt und im Anschluss mit Methyljodid als Methylgruppenüberträger versetzt. Auf diese Weise wurden die zum Teil literaturbekannten Verbindungen **13**^{[70],[71]}, **14**^[72], **15**^[73] und **16** in sehr guten Ausbeuten zwischen 83% und 94% erhalten. Für diesen Reaktionsschritt haben sich Ansatzgrößen zwischen 1 g und 5 g bewährt, da ansonsten die Menge des verwendeten NaH sehr groß war. Der Folgeschritt zu den Verbindungen **19**^{[64],[71]}, **20**^{[72],[74]}, **21**^[73] und **22**^[75] war die selektive Abspaltung der Trityl-

Schutzgruppe unter sauren Bedingungen. Für diese Reaktion kamen verschiedene Säuren infrage, wie z.B. Ameisensäure,^[76] Trifluoressigsäure^[77] und Essigsäure.^[64] Die Wahl fiel auf ein Gemisch aus Essigsäure und Wasser im Verhältnis von 4 zu 1 und auf eine Reaktionstemperatur von 70 °C für eine Stunde. Nach vollständiger Abspaltung der Schutzgruppe empfiehlt es sich, die Essigsäure zeitnah durch Codestillation mit Toluol zu entfernen, da es sonst zur Bildung eines Esters zwischen der freien primären Hydroxy-Gruppe des Zuckers und der Essigsäure kommen kann. Auf diese einfache Weise wurden die Verbindungen **19**, **20**, **21** und **22** in Ansatzgrößen von bis zu 5 g mit guten Ausbeuten zwischen 75% und 90% hergestellt.

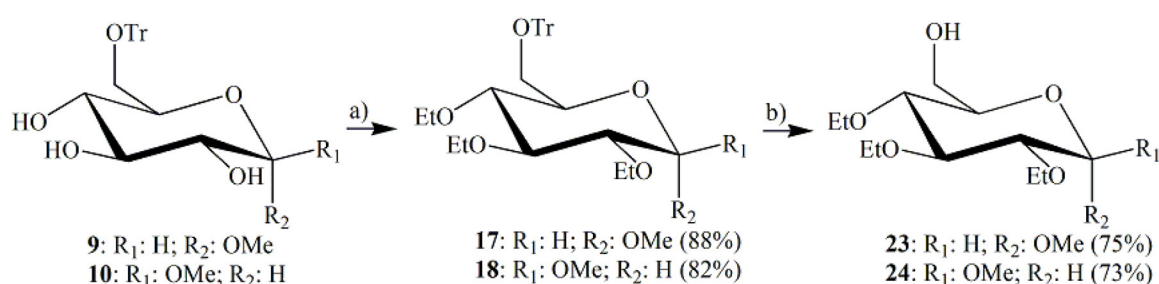


Abbildung 25: Synthese der Verbindung **23** und **24** mit freier primärer Hydroxyl-Gruppe und Ethylether-Strukturen an den sekundären OH-Gruppen; DMF, NaH (60 % auf Paraffinöl), Ethylbromid; c) Essigsäure/Wasser (4:1).

Zur Herstellung der Ethylether **23** und **24** wurde die gleiche Synthesestrategie und Ansatzgröße wie für die Verbindungen **19**, **20**, **21** und **22** verwendet. Hierbei wurde wieder von den in der 6-Position tritylierten Methylglycosiden **9** und **10** ausgegangen. Diese wurden jeweils in Dimethylformamid gelöst und die Reaktionslösung mit Natriumhydrid als Base versetzt. Als Ethylgruppenüberträger diente Ethylbromid. Auf diese Weise wurden die Verbindungen **17** und **18** mit guten Ausbeuten von 88% bzw. 82% erhalten. Auch bei diesen Verbindungen wurde ein Essigsäure/Wasser-Gemisch für die Detritylierung mit guten Ausbeuten von 75% bzw. 73% eingesetzt, um so die Verbindungen **23** und **24** zu erhalten.

An den Verbindungen **19**, **20**, **21**, **22**, **23** und **24** wurde zunächst die freie primäre Hydroxy-Gruppe durch die Triflat-Fluchtgruppe ersetzt, um die gewünschten Salzstrukturen zu erhalten.^[51] Dafür wurden die Verbindungen **19**, **20**, **21**, **22**, **23** und **24** in Ansatzgrößen zwischen 250 mg und 2 g jeweils in einer kleinen Menge absolutem Dichlormethan gelöst und unter Eiskühlung mit Triflatsäure versetzt. Nach ca. zwei Minuten wurde Pyridin als Base zum Reaktionsgemisch hinzugefügt und die Lösung für weitere 10 Minuten bei 0 °C gerührt. Es wurde Pyridin als Säurefänger verwendet und nicht das in der Literatur häufig genutzte 2,6-Lutidin, um so Verunreinigungen durch andere Stickstoffbasen bei der späteren

Quaternisierungsreaktion mit Pyridin zu vermeiden. Die Kontrolle der Reaktionen erfolgte mittels Dünnschichtchromatographie. Dabei war festzustellen, dass bei den Verbindungen **25**, **26**, **27**, **29** und **30** die Einführung der Triflat-Fluchtgruppe unter vollständigem Umsatz des Ausgangsstoffes verlief. Nur bei dem Phenylglycosid **28**, war auch nach deutlicher Verlängerung der Reaktionszeit auf 45 Minuten kein vollständiger Umsatz des Edukts zu beobachten.

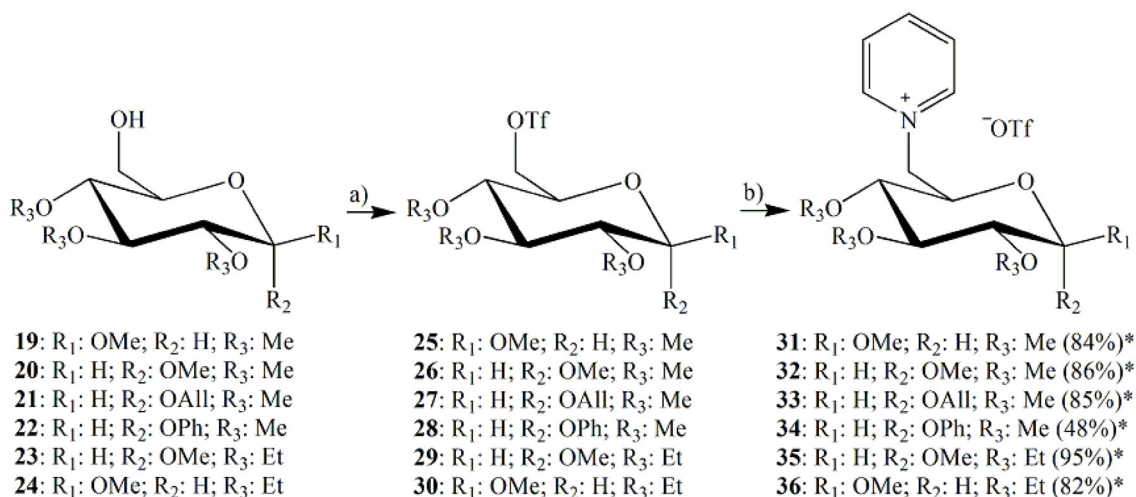


Abbildung 26: Einführung der Triflat-Fluchtgruppe an der freien primären Hydroxy-Gruppe mit anschließender Quarternisierungsreaktion mit Pyridin; a) Tf₂O, Pyridin, CH₂Cl₂, 10 min., 0 °C; b) Pyridin, 40 °C, 30 min; *Aubeute über 2 Reaktionsschritte.

Für die Aufarbeitung wurde das jeweilige Reaktionsgemisch mit Dichlormethan verdünnt und die organische Phase mit wässriger gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Da es sich bei Triflat-Verbindungen um sehr labile Moleküle handelt, wurde das jeweilige in Dichlormethan gelöste Rohprodukt (**25**, **26**, **27**, **28**, **29** oder **30**) ohne weitere Isolierung gleich weiter für die Quarternisierungsreaktion genutzt. Dazu wurden zu der jeweiligen Triflat-Verbindung sechs äquivalente Pyridin gegeben und das Reaktionsgemisch am Rotationverdampfer bei einer Badtemperatur von 40 °C eingeeengt. Im Dünnschichtchromatogramm besaßen die gebildeten Salzstrukturen auf dem genutzten Silikagel DC-Folien in Kombination mit verschiedenen Eluentensystemen (EE; MeOH/CHCl₃; MeOH; Wasser; Aceton) einen R_F-Wert von null, im Gegensatz zu den Triflat-Verbindungen. Auf diese Weise konnte der vollständige Umsatz der Triflat-Verbindungen gut verfolgt werden.

Tabelle 2: Gesamtausbeute und Benennung der Salzstrukturen **31**, **32**, **33**, **34**, **35** und **36**; *Gesamtausbeute ausgehend von den Verbindungen **1**, **2**, **6** oder **8**.

Nr.	Vollständiger Name	Abkürzung	Gesamt ausbeute*
31	<i>N</i> -(Methyl-6-deoxy-2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- α -D-glucopyranosid-6-yl)-pyridinium-trifluoromethanesulfonat	α MeGluMePyOTf	58%
32	<i>N</i> -(Methyl-6-deoxy-2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- β -D-glucopyranosid-6-yl)-pyridinium-trifluoromethanesulfonat	β MeGluMePyOTf	57%
33	<i>N</i> -(Allyl-6-deoxy-2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- β -D-glucopyranosid-6-yl)-pyridinium-trifluoromethanesulfonat	β AllGluMePyOTf	45%
34	<i>N</i> -(Phenyl-6-deoxy-2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- β -D-glucopyranosid-6-yl)-pyridinium-trifluoromethanesulfonat	β PhGluMePyOTf	25%
35	<i>N</i> -(Methyl-6-deoxy-2,3,4-tri- <i>O</i> -ethyl- α -D-glucopyranosid-6-yl)-pyridinium-trifluoromethanesulfonat	α MeGluEtPyOTf	53%
36	<i>N</i> -(Methyl-6-deoxy-2,3,4-tri- <i>O</i> -ethyl- β -D-glucopyranosid-6-yl)-pyridinium-trifluoromethanesulfonat	β MeGluEtPyOTf	43%

Nach vollständiger Reaktion zu den gewünschten Salzstrukturen **31**, **32**, **33**, **34**, **35** und **36** wurden diese mit Ausnahme der Verbindung **34** in Wasser gelöst und die wässrige Phase mit Dichlormethan und Diethylether extrahiert. Auf diese Weise ist ein Großteil möglicher Verunreinigungen entfernt worden. Im Anschluss erfolgte die Einengung der wässrigen Phase. Die so erhaltenen Rohprodukte besaßen häufig eine orangene Färbung. Um diese zu entfernen, wurden die Verbindungen **31**, **32**, **33**, **35** und **36** jeweils in Methanol gelöst und mit Aktivkohle versetzt. Auf diese Weise wurden die Verbindungen α MeGluMePyOTf (**31**), β MeGluMePyOTf (**32**), β AllGluMePyOTf (**33**), α MeGluEtPyOTf (**35**) und β MeGluEtPyOTf (**36**) mit sehr guten Ausbeuten zwischen 82% bis 95% über zwei Reaktionsschritte erhalten. Das Salz des Phenylglycosides **34** wurde zur Reinigung aus Ethanol kristallisiert. Die Gesamtausbeute der Salze, ausgehend von den Glycosiden **1**, **2** und **6**, lag zwischen 43% und

58% über fünf Reaktionsschritte (siehe Tabelle 2). Nur beim β PhGluMePyOTf lag die Gesamtausbeute ausgehend vom Phenylglycosid **8** bei 25%, was wahrscheinlich auf den unvollständigen Umsatz bei der Einführung der Triflat-Fluchtgruppe zurückzuführen ist. β MeGluEtPyOTf (**36**) ließ sich aus einem Gemisch von Dichlormethan und Diethylether kristallisieren, so dass ein geeigneter Kristall für eine Röntgenstrukturanalyse gewonnen werden konnte. Bei β AllGluMePyOTf wurde nach längerem Stehen ohne Lösungsmittel eine Kristallisation beobachtet. Bei den anderen drei Verbindungen (**31**, **32**, **35**) konnten keine Kristalle gewonnen werden. Diese zeigten sich bei Raumtemperatur als viskose Flüssigkeiten.

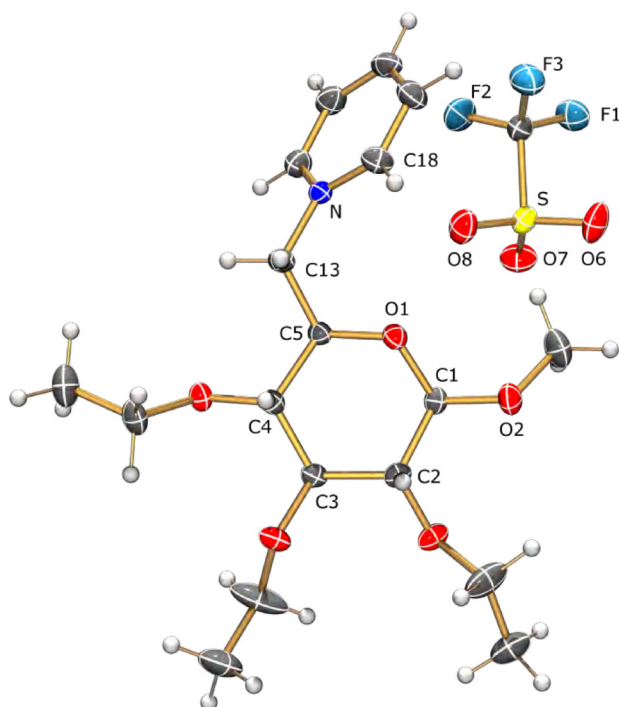


Abbildung 27: ORTEP-Abbildung von β MeGluEtPyOTf (**36**) Ellipsoide 30%.

Die asymmetrische Einheit von β MeGluEtPyOTf (**36**) enthält ein Pyridinium-Kation und ein Triflat-Anion (Abbildung 27). Die intermolekularen Wechselwirkungen zwischen Anion und Kation sind in der Abbildung der Einheitszelle verdeutlicht (Abbildung 28). Es sind verschiedene C-H \cdots O Wasserstoffbrückenbindungen zu dem Triflat-Anion zu erkennen. Für die zwischen dem Sauerstoff des Sulfonats und dem Pyridinium-Ring ausgebildeten Wasserstoffbrückenbindungen spielt die Ladung am Stickstoff die entscheidende Rolle. Diese Wechselwirkungen sind recht ausgeprägt mit Donor-Akzeptor Abständen von 3.38 Å (O7_{Anion}-C18_{Kation}), 3.50 Å (O7_{Anion}-C13_{Kation}) und 3.40 Å (O8_{Anion}-C6_{Kation}). Des Weiteren

lassen sich intra- und interkationische Wechselwirkungen identifizieren (siehe Abbildung 28). Der Zuckerring liegt in der 4C_1 Sesselkonformation vor.

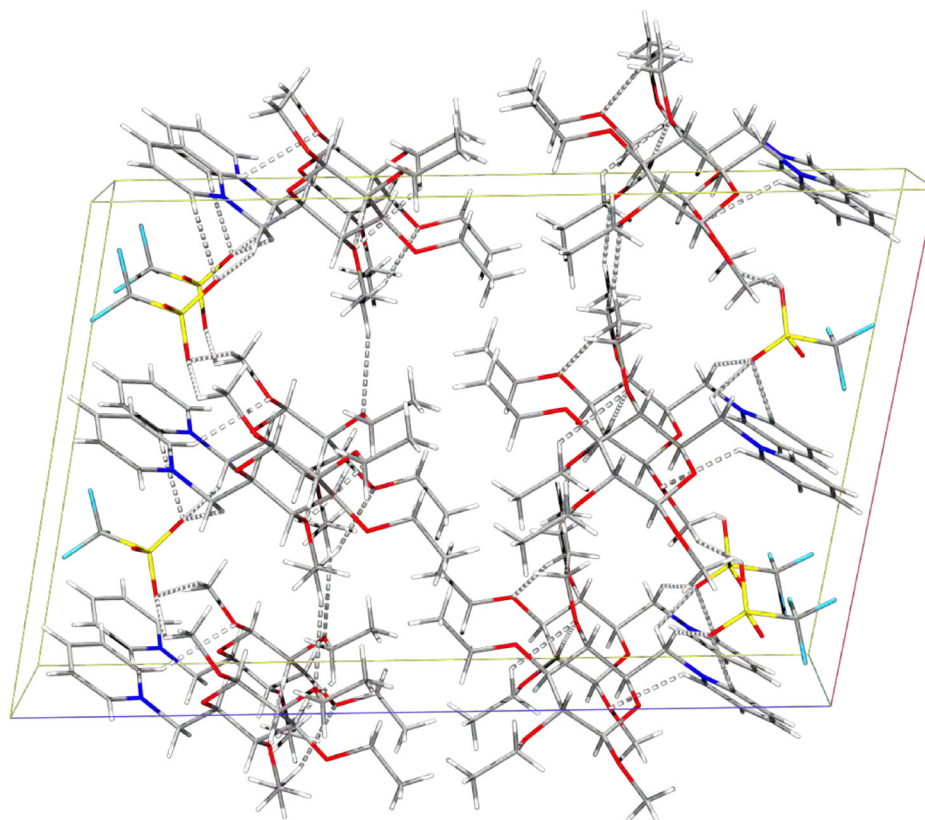


Abbildung 28: Einheitszelle von β MeGluEtPyOTf (36).

Bei β PhGluMePyOTf (**34**) zeigte sich bei der wässrigen Aufarbeitung, dass diese Verbindung in Wasser unlöslich ist. Auch Erwärmen des Wassers führte zu keiner nennenswerten Verbesserung der Löslichkeit. Allerdings ließ sich die Verbindung zur Reinigung aus Ethanol kristallisieren und so konnte von dieser Verbindung ebenfalls ein geeigneter Kristall für eine Röntgenstrukturanalyse gewonnen werden.

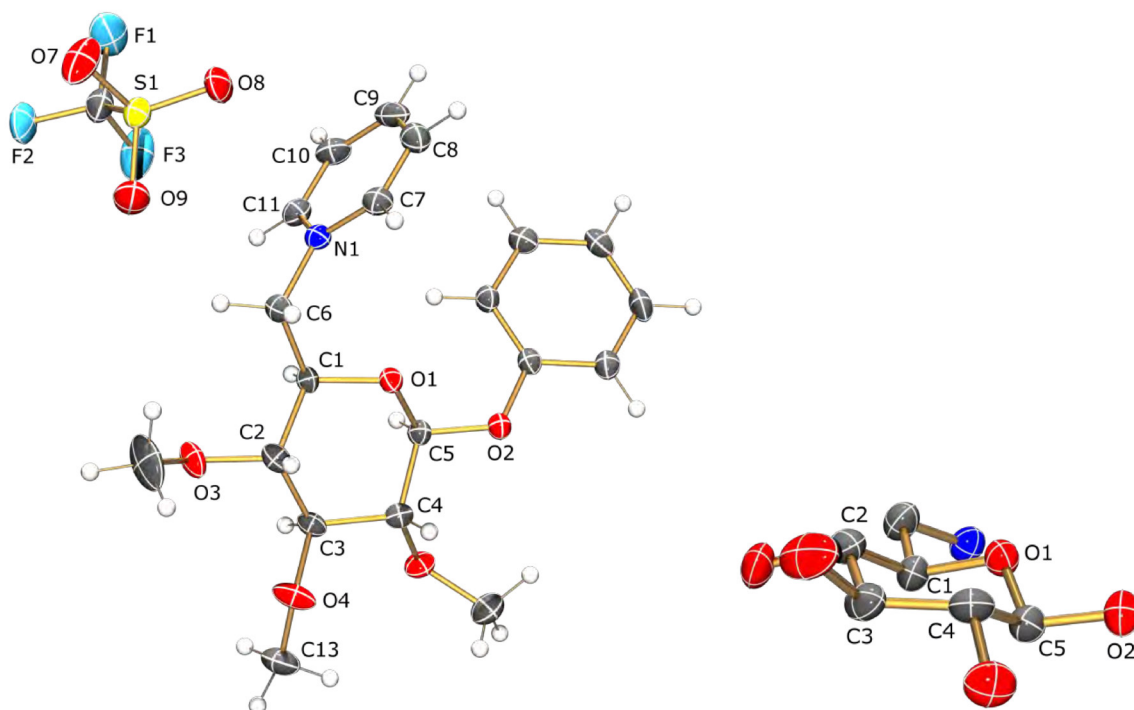
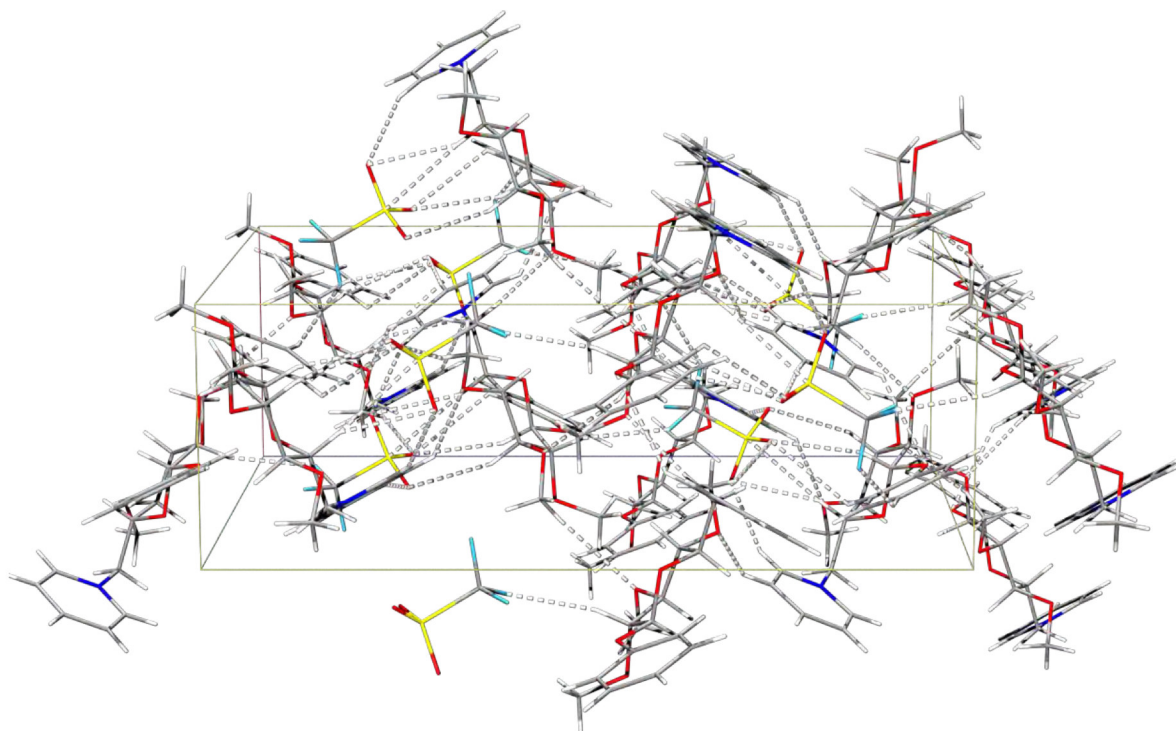


Abbildung 29: *links*: ORTEP-Abbildung β PhGluMePyOTf (**34**) Ellipsoide 30%; *rechts*: Detailabbildung des Zuckerringes von β PhGluMePyOTf in Sesselkonformation Ellipsoide 50%.

Die asymmetrische Einheit von β PhGluMePyOTf (**34**) enthält ein Pyridinium-Kation und ein Triflat-Anion (Abbildung 29). Die intermolekularen Wechselwirkungen zwischen Anion und Kation werden in der Abbildung der Elementarzelle verdeutlicht (Abbildung 30). Es sind verschiedene C-H \cdots O Wasserstoffbrückenbindungen zu dem Triflat-Anion zu sehen. Die Wechselwirkung zwischen O7_{Anion} und C11_{Kation} (3.24 Å), die zwischen dem Sauerstoff des Sulfonats und dem Pyridinium-Ring ausgebildet wird, kann als ladungsgetrieben aufgefasst werden. Weitere recht ausgeprägte Wechselwirkungen sind mit Donor-Akzeptor-Abständen von 3.49 Å (F1_{Anion}-C4_{Kation}), 3.54 Å (O7_{Anion}-C1_{Kation}), 3.86 Å (S1_{Anion}-C1_{Kation}) und 3.71 Å (O9_{Anion}-C2_{Kation}) zu erkennen. Zusätzlich lassen sich interkationische Wechselwirkungen mit Abständen von 3.28 Å (O3-C10), 3.65 Å (C13-O4) und 3.68 Å (O2-C7) finden. Rechts in der Abbildung ist eine Detailabbildung des Zuckerringes von Verbindung **34** abgebildet. Dort ist sehr gut zu erkennen, dass der Zuckerring sich in einer ⁴C₁ Sesselkonformation befindet.

Abbildung 30: Einheitszelle von β PhGluMePyOTf (34).

Die Schmelz- und Zersetzungspunkte der Triflat-Salze werden im *Kapitel 3.3* näher erläutert. Als weitere Fluchtgruppen und spätere Anionen sollten das Mesylat^[45] und das Tosylat in die Betrachtung mit einbezogen werden.

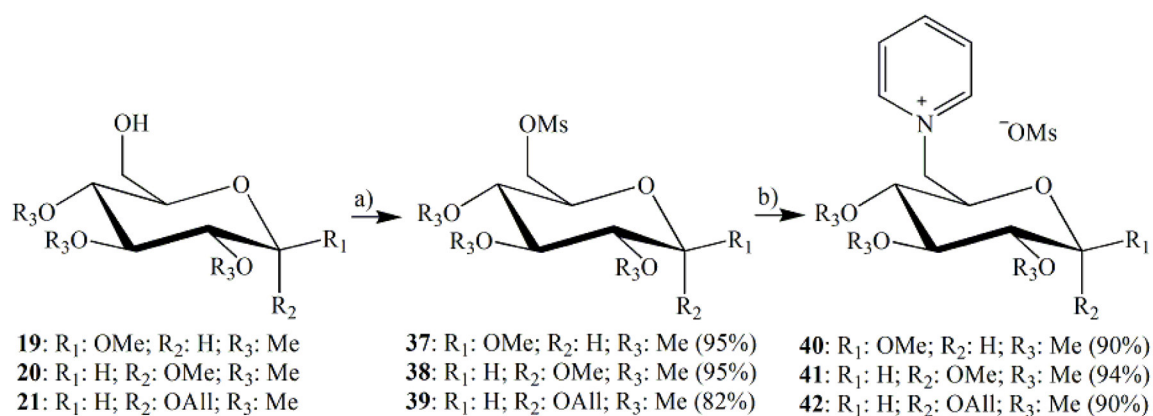


Abbildung 31: Einführung der Mesyl-Fluchtgruppe an der freien primären Hydroxy-Gruppe mit anschließender Quarternisierungsreaktion mit Pyridin; a) Mesylchlorid, Pyridin, 12 Stunden, Raumtemperatur; b) Pyridin, 125 °C, 3 Stunden.

Die freie primäre OH-Gruppe der Verbindungen **19**, **20** und **21** wurde unter Standardbedingungen mit Mesylchlorid umgesetzt. Die Tosyl-Fluchtgruppe wurde ebenfalls unter Standardbedingungen an die freie primäre Hydroxy-Gruppe der fünf Verbindungen **19**,

20, **21**, **22** und **24** positioniert. Dafür wurden zwischen 1 g und 2.5 g die jeweilige Verbindung in absolutem Pyridin gelöst, mit Mesylchlorid bzw. Tosylchlorid versetzt und das Reaktionsgemisch nach einer Reaktionszeit von 12 Stunden aufgearbeitet. Die mit sehr guten Ausbeuten gewonnenen Mesyl-Verbindungen **37**, **38** und **39** waren stabil genug, um sie säulenchromatographisch zu reinigen und analytisch zu charakterisieren. Auch die Tosyl-Verbindungen **43**, **44**, **45**, **46** und **47** wurden problemlos einer säulenchromatographischen Reinigung unterzogen und im Anschluss vollständig analytisch charakterisiert.

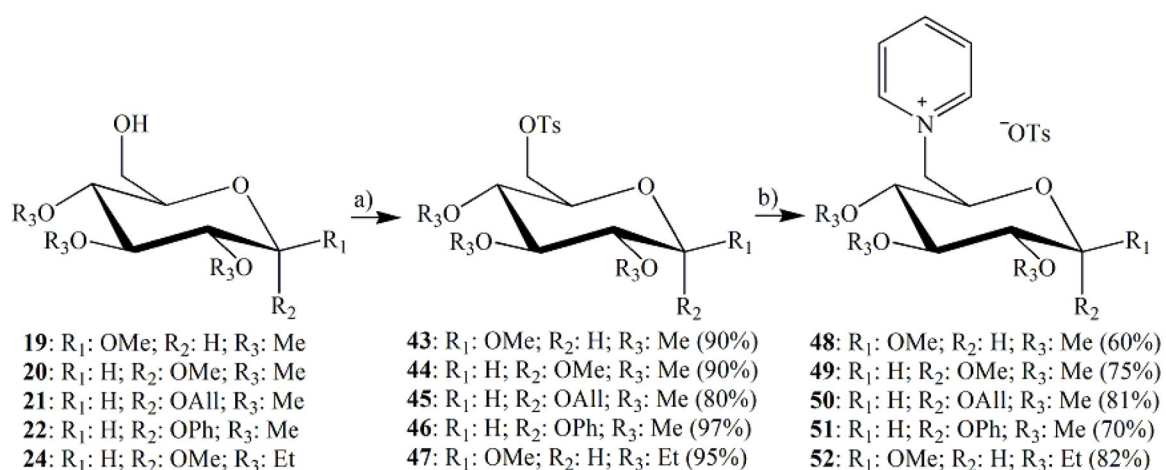


Abbildung 32: Einführung der Tosyl-Fluchtgruppe an der freien primären Hydroxyl-Gruppe mit anschließender Quarternisierungsreaktion mit Pyridin; a) Tosylchlorid, Pyridin, 12 Stunden, Raumtemperatur; b) Pyridin, 125 °C, 3 Stunden.

Der nächste Schritt war die Bildung der Salze. Dafür wurden bis zu 3 g der Mesyl- wie auch der Tosyl-Verbindungen in Pyridin gelöst und für ca. drei Stunden auf 125°C erhitzt. Hierbei war darauf zu achten, dass die Reaktionstemperatur schnell erreicht und dann gehalten wurde. Beachtet man diese Reaktionsführung nicht, so kommt es zu einer starken Braunfärbung der Reaktionslösung. Im Vergleich zu der Quarternisierungsreaktion mit den Triflat-Verbindungen waren hier höhere Reaktionstemperaturen erforderlich. Dies ist der niedrigeren Reaktivität der Mesylat- bzw. der Tosyl-Fluchtgruppe geschuldet. Die Reaktionen waren hier, genauso wie bei den Triflat-Verbindungen, einfach mittels Dünnschichtchromatographie verfolgbar. Auch hier zeigten die gewünschten Produkte einen R_f -Wert von null in verschiedenen Eluenten (EE; MeOH/CHCl₃; MeOH; Wasser; Aceton). Nach vollständigem Umsatz der Mesyl- bzw. Tosyl-Verbindungen zu den gewünschten Salzen, wurde das jeweilige Reaktionsgemisch in Wasser gegeben und die wässrige Phase mit Dichlormethan und Diethylether gewaschen, um so Verunreinigungen zu entfernen. Nach dem Einengen der wässrigen Phase wurden die Rohprodukte in Methanol gelöst und mit Aktivkohle behandelt, um auf diese Weise

Verfärbungen zu beseitigen. Eine Ausnahme bildet hier nur das Salz des Phenylglycosides **51**, welches wie das entsprechende Triflat-Salz **34** in Wasser unlöslich ist. Die Verbindung lässt sich aber aus Dichlormetan/Diethylether kristallisieren. Die Verbindungen **40** und **50** kristallisierten nach längerem Stehen aus ihrer sirupösen Form. Bei den Verbindungen **41**, **48** und **49** wurde durch Verreiben mit etwas Dichlormethan und Diethylether je ein fein pulveriger Feststoff erhalten. Die Verbindungen **39** und **52** ließen sich nicht kristallisieren. Leider konnte von allen diesen Verbindungen kein geeigneter Einkristall für eine Röntgenstrukturanalyse gewonnen werden. Die Gesamtausbeute der Tosyl- und Mesyl-Salze ausgehend von den Glycosiden **1**, **2**, **6** und **8** lag zwischen 34% und 59% (Tabelle 3).

Tabelle 3: Gesamtausbeute und Benennung der Salzstrukturen 40, 41, 42, 48, 49, 50, 51 und 52; *Gesamtausbeute ausgehend von den Verbindungen 1, 2, 6 oder 8.

Nr.	Vollständiger Name	Abkürzung	Gesamt ausbeute*
40	<i>N</i> -(Methyl-6-deoxy-2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- α -D-glucopyranosid-6-yl)-pyridinium-mesylat	α MeGluMePyOMs	59%
41	<i>N</i> -(Methyl-6-deoxy-2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- β -D-glucopyranosid-6-yl)-pyridinium-mesylat	β MeGluMePyOMs	58%
42	<i>N</i> -(Allyl-6-deoxy-2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- β -D-glucopyranosid-6-yl)-pyridinium-mesylat	β AllGluMePyOMs	39%
48	<i>N</i> -(Methyl-6-deoxy-2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- α -D-glucopyranosid-6-yl)-pyridinium-tosylat	α MeGluMePyOTs	38%
49	<i>N</i> -(Methyl-6-deoxy-2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- β -D-glucopyranosid-6-yl)-pyridinium-tosylat	β MeGluMePyOTs	44%
50	<i>N</i> -(Allyl-6-deoxy-2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- β -D-glucopyranosid-6-yl)-pyridinium-tosylat	β AllGluMePyOTs	34%
51	<i>N</i> -(Phenyl-6-deoxy-2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- β -D-glucopyranosid-6-yl)-pyridinium-tosylat	β PhGluMePyOTs	36%
52	<i>N</i> -(Methyl-6-deoxy-2,3,4-tri- <i>O</i> -ethyl- β -D-glucopyranosid-6-yl)-pyridinium-tosylat	β MeGluEtPyOTs	41%

Alle erhaltenen Salze waren in Methanol, Ethanol, Aceton, Essigester, Dichlormethan und Chloroform löslich und unlöslich in Diethylether, Tetrahydrofuran und Hexan. Mit Ausnahme der Salze der Phenylglycoside **34** und **51** sind alle Salze wasserlöslich. Häufig wurde ein

gewisser Anteil Wasser mittels NMR-Spektroskopie in den Salzen auszumachen. Dieser konnte durch Trocknung bei 40 ° im Hochvacuum entfernt werden, trat allerdings nach Lagerung im verschlossenen Behälter wieder auf. Dies ist ein Hinweis darauf, dass die Salze eine gewisse Hygroskopie besitzen. Diese Eigenschaft wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter untersucht.

Zusammenfassung der Synthese der Glucose-basierten Salze

Die einzelnen Syntheseschritte bis zur Einführung der Fluchtgruppe waren einfach und konnten ohne Probleme im Gramm-Maßstab durchgeführt werden. Auch die Einführung der Triflat-Fluchtgruppe an die freie primäre Hydroxy-Gruppe der Glycoside und die folgende Quarternisierungsreaktion waren gut zu handhaben, wenn die Labilität der Triflat-Verbindungen im Zeitmanagment der Reaktionsführung beachtet wurde. Die einzige Ausnahme bildete hier das Phenylglycosid. Die Mesyl- und Tosyl-Verbindungen waren dahingehend einfacher in der Handhabung, aber hier war mehr Sorgfalt bei der Temperaturführung der Quarternisierungsreaktion vonnöten um ein sauberes Produkt zu erhalten. Eine Herausforderung war es eine geeignete Aufarbeitung der erhaltenen Salze zu erarbeiten. Hier war das Problem, dass eine säulenchromatographische Reinigung auf einer Kieselgelsäule nicht in Frage kam und so nur die Extraktion und die Adsorption von Verunreinigungen an Aktivkohle übrig blieben. Bei der Extraktion wurde die gute Wasserlöslichkeit der Glucose-basierten Salze genutzt und das Verunreinigungen wie unverbrauchte Zucker-Edukte sich sehr gut in organischen Lösungsmitteln wie Dichlormethan lösen. Allerdings sind alle synthetisierten Salze auch in Dichlormethan löslich, wobei sie die wässrige Phase bevorzugen. Auf diese Weise kam es bei der Aufarbeitung auch immer zu einem gewissen Produktverlust. Auch hier bildeten die Phenylglycosid-basierten Salze eine Ausnahme. Sie waren unlöslich in Wasser, ließen sich aber als einzige Salze sehr gut aus Ethanol kristallisieren.

Die Schmelz- und Zersetzungspunkte der insgesamt 14 unterschiedlichen Salze werden im *Kapitel 3.3* näher erläutert.

3.2 Darstellung von Ionischen Flüssigkeiten und Salzen basierend auf D-Ribose, D-Xylose, D-Lyxose und L-Arabinose

3.2.1 Allgemeiner Aufbau der Pentose-basierten ILs

Zusätzlich zu den Glucose-basierten sollten auch Pentose-basierte Salze dargestellt werden. Bei einer Pentose handelt es sich um ein Monosaccharid mit der Summenformel $C_5H_{10}O_5$, welches eine Keto- oder Aldehyd-Gruppe tragen kann. Es wurden vier Pentosen ausgewählt, die D-Ribose, die D-Xylose, die D-Lyxose und aus der Reihe der L-Aldosen die L-Arabinose. Auf diese Weise bestand die Möglichkeit, den Einfluss der unterschiedlichen Konfigurationen auf den Schmelzpunkt, aber auch auf die toxikologischen Eigenschaften zu untersuchen. Alle vier hier genutzten Aldopentosen kommen in der Natur meist gebunden vor. Die D-Ribose bildet z.B. das Rückgrat der Ribonukleinsäuren (RNA) und ist ein unverzichtbarer Bestandteil der Nukleotide. Das L-Enantiomer der Ribose kommt dagegen in der Natur nicht vor. Die D-Xylose, auch Holzzucker genannt, kommt in der Natur als Bestandteil von Polysacchariden vor, so z.B. in Pektinen der Zellwand von Laub- und Nadelhölzern. Auch bei dieser Pentose wurde das L-Enantiomer bisher nicht in der Natur aufgefunden. Um einen eher seltenen Zucker handelt es sich bei der D-Lyxose. Diese ist z.B. in der Zellmembran von *Mycobacterium phlei*/*Mycobacterium smegmatis* nachweisbar.^[78] Darstellen lässt sich D-Lyxose z.B. durch enzymatische Isomerisierung von D-Xylulose^{[79],[80]} oder auch durch chemische Epimerisierung von D-Xylose.^[81] Bei der Arabinose kommen in der Natur die D- und die L-Form vor. Die L-Arabinose wird unter anderen ebenfalls glycosidisch gebunden in Pektinen und Hemicellulosen nachgewiesen.

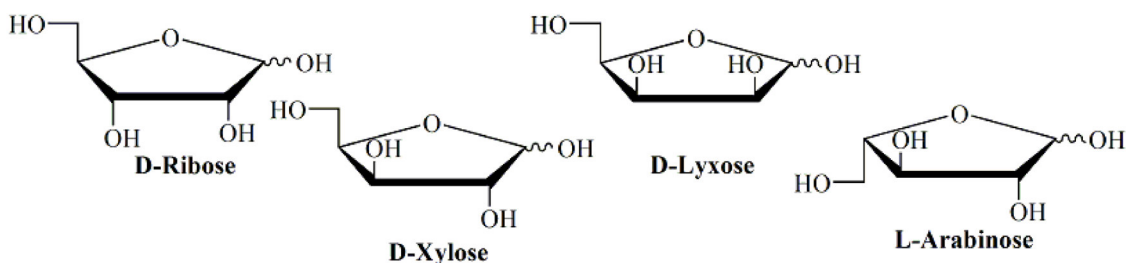


Abbildung 33: Übersicht der genutzten Pentosen in der Furanoseform

Um die gleiche Synthesestrategie wie bei den Glucose-basierten Salzen auch bei den Pentosen anwenden zu können, mussten diese in der Furanoseform vorliegen. Des Weiteren sollte das

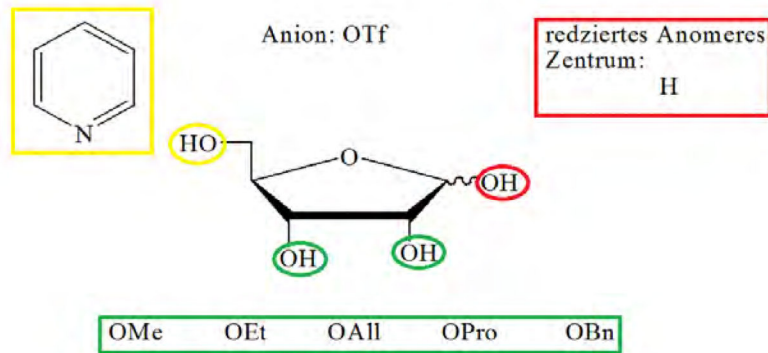


Abbildung 34: Schematischer Aufbau der Pentose-basierten Salze am Beispiel der Ribose.

anomere Zentrum der vier Pentosen zu der entsprechenden 1,4-Anhydro-Struktur reduziert werden, um so Salze zu erhalten, die chemisch und thermisch noch stabiler sind als die der Glucopyranoside. Diese Eigenschaft kann bei einem späteren Einsatz als Additiv bei Beschichtungen auf Medizinprodukten von Vorteil sein, wenn diese z.B. sterilisiert werden müssen.

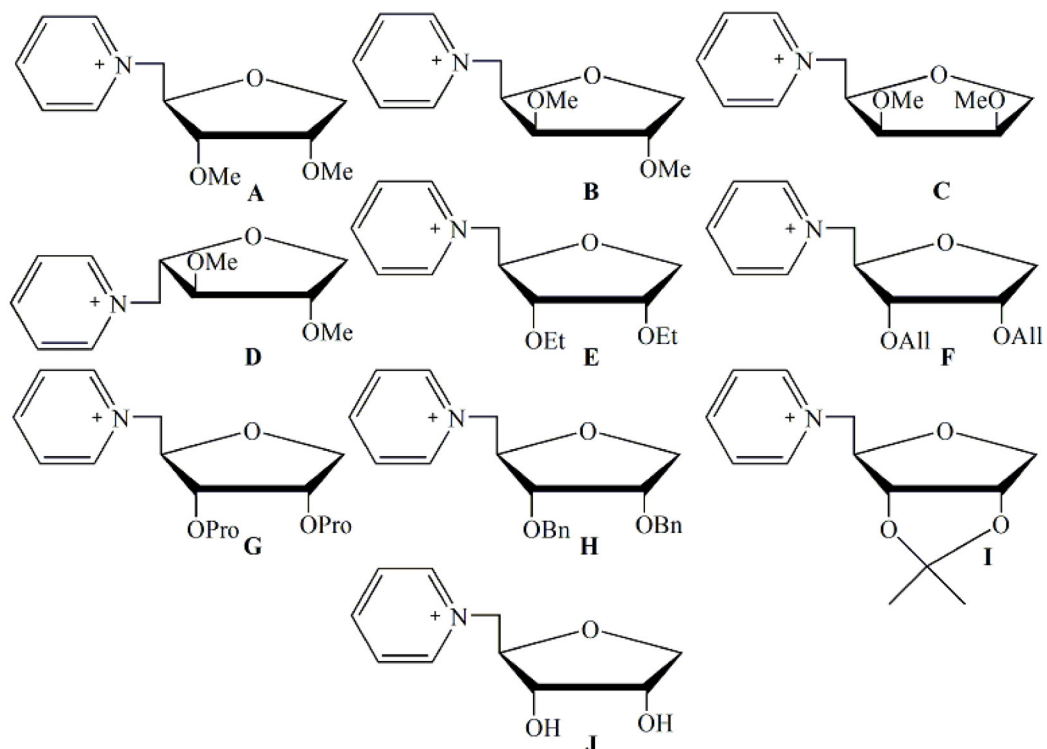


Abbildung 35: Syntheseplanung für den kationischen Teil der Pentose-basierten Salze; A: redRibMePy; B: redXylMePy; C: redLyxMePy; D: redAraMePy; E: redRibEtPy; F: redRibAllPy; G: redRibProPy; H: redRibBnPy; I: redRibIsoPy; J: redRibOHPy.

Auch hier wurde das Pyridin als kationische Funktion mit Hilfe einer Fluchtgruppe eingeführt. Als Fluchtgruppe kam fast ausschließlich Triflat zum Einsatz. Nur in einem Fall wurde die Mesyl-Gruppe genutzt. Des Weiteren wurden die zwei sekundären OH-Gruppen der vier Pentosen zu Methylether-Strukturen umgewandelt. Im Falle der Ribose sind zusätzlich Ethylether-, Allylether-, Propylether- und Benzylether-Gruppen synthetisiert worden, um deren Einfluss auf Toxizität, Schmelzpunkt und Zersetzungspunkt zu untersuchen. Bei der Ribose bot sich noch die Möglichkeit an, die sekundären Hydroxy-Gruppen durch Umsatz mit Aceton zu blockieren und auf diese Weise die freie primäre Hydroxy-Gruppe für die Folgereaktion bereit zu stellen.

Auf diese Weise wurden 10 unterschiedliche Pyridinium-Salze dargestellt, welche eine 1,4-Anhydro-Struktur im kationischen Teil besitzen.

3.2.2 Synthese der pentose-basierten Salze und ILs

3.2.2.1 Reduktion der Pentosen zum 1,4-Anhydroalditol

Der erste Schritt zu den gewünschten Salzen war die Festlegung der Furanoseform und die Reduktion des anomeren Zentrums bei der D-Ribose, D-Xylose, D-Lyxose und L-Arabinose. Dafür kommen zwei unterschiedliche Synthesestrategien in Frage. Eine mögliche Vorgehensweise ist die Cyclisierung von C5-Zuckeralkoholen, wie z.B Ribitol.^{[47],[82]} Dies hat den Nachteil, dass immer Mischungen von Enantiomeren oder Diastereomeren entstehen und so keine reinen Produkte erhalten werden. Aus diesem Grund fiel die Wahl auf die freien Pentosen. Diese wurden dann in der Furanoseform mit Hilfe der *Fischer-Glycosylierung* mit Methanol fixiert. Nach weiteren Syntheseschritten wurde letztendlich das anomere Zentrum zur 1,4-Anhydro-Struktur reduziert. Diese Vorgehensweise bringt den Vorteil, dass von allen vier Pentosen das enantiomerenreine 1,4-Anhydroalditol erhalten wurde. Die Festlegung der Furanoseform ist notwendig, da die Pentosen wie auch die Hexosen in Lösung einer Mutarotation unterliegen und so immer ein Gemisch der α/β -Konfiguration der Pyranose- und der Furanoseform sowie ein kleiner Teil in der offenkettigen Form vorliegen.

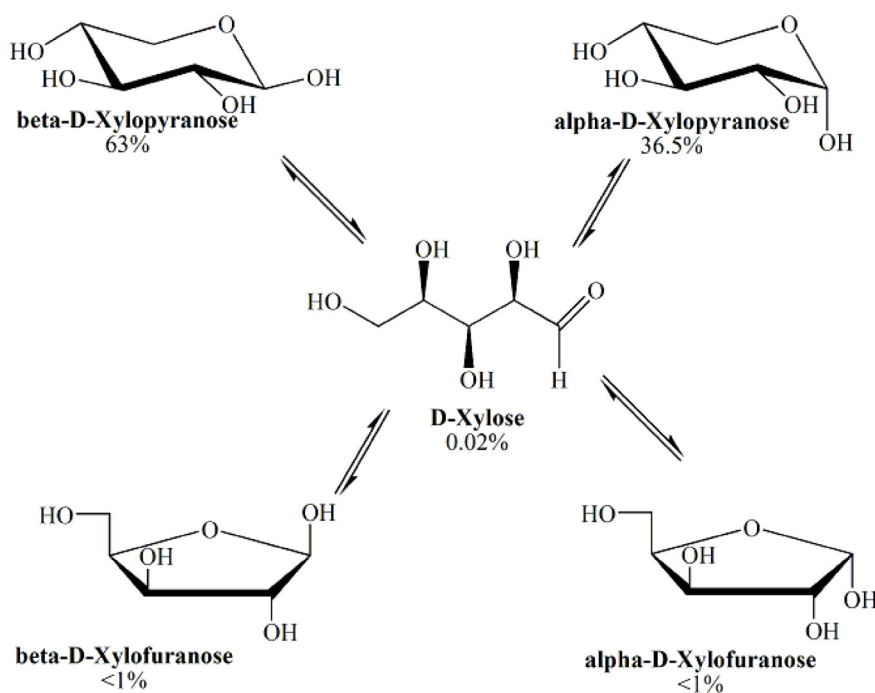


Abbildung 36: Mutarotation am Beispiel von D-Xylose mit Mutarotationsgleichgewicht in D₂O bei 31 °C.^[83]

In der Literatur fanden sich zwei Methoden für die Reduktion des anomeren Zentrums von Pentosen. Die eine Methode geht von der peracetylierten Pentofuranose aus, die mit Hilfe von Trimethylsilyltriflat (TMSOTf) und Triethylsilan zum 1,4-Anhydroalditol reduziert wird.^[84] Bei der anderen Methode wird die peracetylierten Pentose zunächst in das entsprechende Thiophenylglycosid überführt, um dann mit Tributylzinnhydrid und Azobis(isobutyronitril) (AIBN) zum entsprechenden 1,4-Anhydroalditol reduziert zu werden.^[85] Damit müssen für beide Möglichkeiten die Pentosen in ihrer Furanoseform vollständig acetyliert vorliegen.

Wie weiter oben schon erwähnt, unterliegen die Pentosen einer Mutarotation. Daher konnten die Pentosen nicht einfach mit beispielsweise Essigsäureanhydrid und Pyridin acetyliert werden. Es bot sich hier die *Guthrie und Smith Methode* aus dem Jahr 1968 an.^{[86],[87],[88]} Bei dieser Methode ist der entscheidende Schritt die Festlegung der Furanoseform durch die Bildung des Methylglycosides. Grundsätzlich bildet sich unter den Bedingungen der *Fischer Glycosilierung* (kinetische Kontrolle) die Furanoside schneller als die Pyranoside. Erst nach längerer Reaktionszeit entstehen die thermodynamisch bevorzugten Pyranoside. Im Anschluss sind die restlichen OH-Gruppen bei den erhaltenen Methylfuranosen (**53** bis **56**) klassisch mit Pyridin und Essigsäureanhydrid acetyliert worden. Die erhaltenen Rohprodukte **57** bis **60** wurden einer Acetolyse mit Essigsäure, Essigsäureanhydrid und Schwefelsäure unterzogen, um die peracetylierten Derivate **61** bis **64** zu erhalten. Die *Guthrie und Smith Methode* ist in

der Kohlenhydratchemie gut etabliert und wird in der AG von Prof. Vogel im Maßstab von bis zu 20 g ausgehen von der ungeschützten Arabinose und Xylose genutzt.

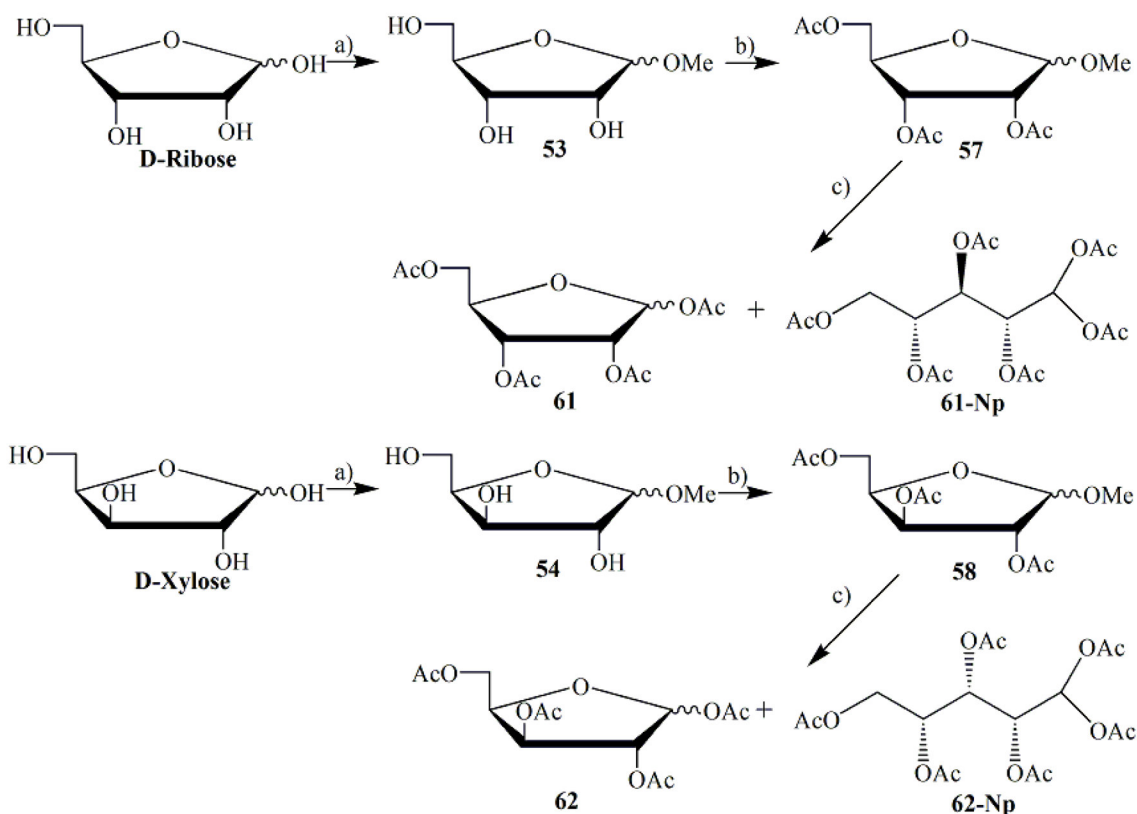


Abbildung 37: Guthrie und Smith Methode an D-Ribose und D-Xylose: Fischer-Glycosylierung zum Methylglycosid, Acetylierung der OH-Gruppen und anschließende Acetolyse mit Bildung des Nebenproduktes; a) methanolische HCl-Lösung, b) Pyridin, Essigsäureanhydrid, c) Essigsäureanhydrid, Essigsäure, Schwefelsäure; Ausbeute über 3 Reaktionsschritte 80% bis 85%.

Die Bildung eines Nebenproduktes wurde bei der Acetolyse aller vier Pentosen beobachtet. Dabei handelt es sich um die peracetylierten Aldehydohydrate der entsprechenden Pentose, die im Produktgemisch anhand der ^{13}C -NMR Signale und der Molekülmasse identifiziert wurde. Das Problem war, dass sich in allen vier Fällen das Nebenprodukt zwar vom α -Anomer, aber nicht vom β -Anomer der peracetylierten Pentofuranose mittels Säulenchromatographie auf Kieselgel trennen ließ. Der Anteil der Aldehydohydrate am Produktgemisch schwankte stark zwischen den Pentosen, aber auch von Reaktionsansatz zu Reaktionsansatz. Im Falle der Arabinose und Xylose fanden sich nur sehr geringe Anteile des Nebenprodukt bis zu einem Verhältnis von 9:2 Pentaacetyl- α/β -pentofuranose : peracetylierte Aldehydohydrate. Bei der Ribose und der Lyxose waren auch Verhältnisse von bis zu 3:2 Pentaacetyl- α/β -pentofuranose : peracetylierte Aldehydohydrate nachweisbar. Dabei wurden

die Verhältnisse anhand der ^{13}C -NMR Daten abgeschätzt. Die Gesamtausbeuten ausgehend von D-Ribose, D-Xylose, D-Lyxose und L-Arabinose zu den Verbindungen **61+61Np**, **62+62Np**, **63+63Np** und **64+64Np** bei der *Guthrie und Smith Methode* waren sehr gut und lagen zwischen 80% bis 85% über drei Reaktionsschritte.

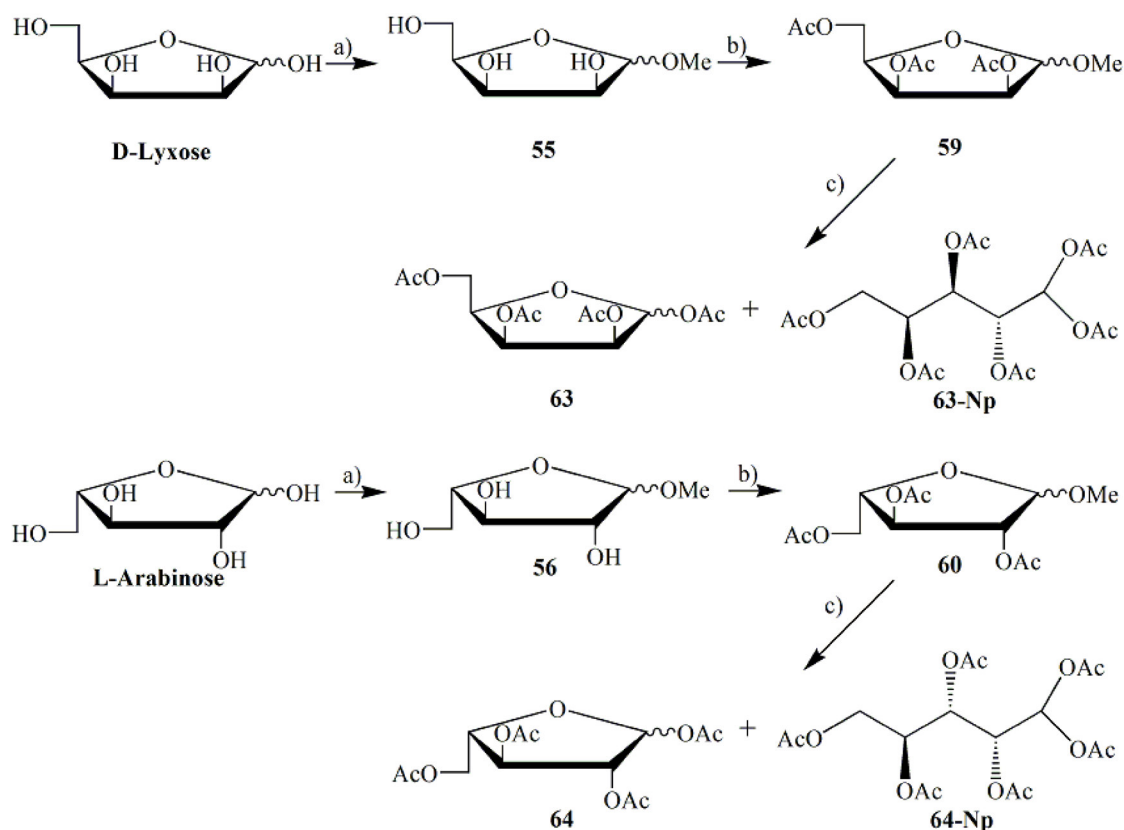


Abbildung 38: *Guthrie und Smith Methode* an D-Lyxose und L-Arabinose: Fischer-Glycosylierung zum Methylglycosid, Acetylierung der OH-Gruppen und anschließende Acetolyse mit Bildung des Nebenproduktes; a) methanolische HCl-Lösung, b) Pyridin, Essigsäureanhydrid, c) Essigsäureanhydrid, Essigsäure, Schwefelsäure; Ausbeute über 3 Reaktionsschritte 80% bis 85%.

In der Literatur fanden sich keine Hinweise über mögliche Nebenprodukte bei der *Guthrie und Smith Methode*. Eine Recherche über Aldehydohydrate in Verbindung mit der Acetolyse führte zu folgendem Resultat. *A. Magnani* und *Y. Mikuriya* berichteten unter anderem über die unerwünschte Bildung von Aldehydohydrate.^[89] Dort wurde die Acetolyse von 3,5-Di-O-acetyl-1,2-O-isopropyliden-α-D-xylofuranose unter den üblichen Bedingungen mit Essigsäure, Essigsäureanhydrid und Schwefelsäure durchgeführt. Dabei beobachtet man, dass sich nicht nur die gewünschte Tetra-O-acetyl-D-xylofuranose bildet, sondern auch ein unerwünschtes Nebenprodukt, die Hexa-O-acetyl-aldehydo-D-xylose. Dieses Produktgemisch wurde in einem Verhältnis von 8:1 (Xylofuranose/Aldehydohydrat) isoliert. Des Weiteren setzten *A. Magnani* und *Y. Mikuriya* Tetra-O-acetyl-D-xylofuranose den Acetolyse-

Bedingungen aus und erhielten ein Gemisch im Verhältnis von 6:1, bestehend aus dem Ausgangsstoff und dem entsprechenden Aldehydohydrat. Eine andere Arbeitsgruppe zeigte, dass diese Reaktion bei längerer Reaktionszeit zum reinen Aldehydohydrat führt.^[90]

Tabelle 4: ¹³C-NMR Daten und Messung der Molekülmasse der Nebenprodukte nach der Acetolyse.

Verbindung	¹³ C NMR-Signale (75.47 MHz)	HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z: C ₁₇ H ₂₄ O ₁₂ +Na
Aldehydohydrat der D-Ribose 61-Np 1,1,2,3,4,5-hexa- <i>O</i> -acetyl-aldehydo-D-ribose	170.6-168.0 (6 x COCH ₃), 85.9, 69.5, 69.2, 68.5, 61.5 (CH ₂ -Gruppe), 21.3-20.2 (6 x COCH ₃)	ges: 443.116; gef: 443.116
Aldehydohydrat der D-Xylose 62-Np 1,1,2,3,4,5-hexa- <i>O</i> -acetyl-aldehydo-D-xylose	170.7-168.0 (6 x COCH ₃), 86.0, 69.6, 69.3, 67.9, 61.7 (CH ₂ -Gruppe), 21.2-20.1 (6 x COCH ₃)	ges: 443.116; gef: 443.116
Aldehydohydrat der D-Lyxose 63-Np 1,1,2,3,4,5-hexa- <i>O</i> -acetyl-aldehydo-D-lyxose	170.8-168.0 (6 x COCH ₃), 86.0, 67.9, 67.7, 67.4, 61.9 (CH ₂ -Gruppe), 21.1-20.1 (6 x COCH ₃)	ges: 443.116; gef: 443.116
Aldehydohydrat der L-Arabinose 64-Np 1,1,2,3,4,5-hexa- <i>O</i> -acetyl-aldehydo-L-arabinose	170.8-168.0 (6 x COCH ₃), 85.8, 69.0, 67.9, 67.3, 61.6 (CH ₂ -Gruppe), 21.3-20.2 (6 x COCH ₃)	ges: 443.116; gef: 443.116

In einer Veröffentlichung aus dem Jahre 1937 wurde berichtet, dass Methyl-tri-*O*-acetat-β-D-arabinofuranose unter den Bedingungen der Acetolyse mit Essigsäure, Essigsäureanhydrid und Schwefelsäure zu einem Produktgemisch, bestehend aus der offenkettigen Hexa-*O*-acetyl-aldehydo-D-arabinose (56%) und der erwarteten Tetra-*O*-acetyl-D-arabinofuranose (11%) führt.^[91] Dem entsprechend ist es nicht verwunderlich, dass bei der Acetolyse, dem letzten Schritt der *Guthrie und Smith Methode*, Aldehydohydrate als Nebenprodukte nachweisbar waren. Wahrscheinlich ist eine sehr genaue Kontrolle der Reaktionsbedingungen und -zeiten erforderlich, um die Bildung der Aldehydohydrate stark zurück zu drängen.

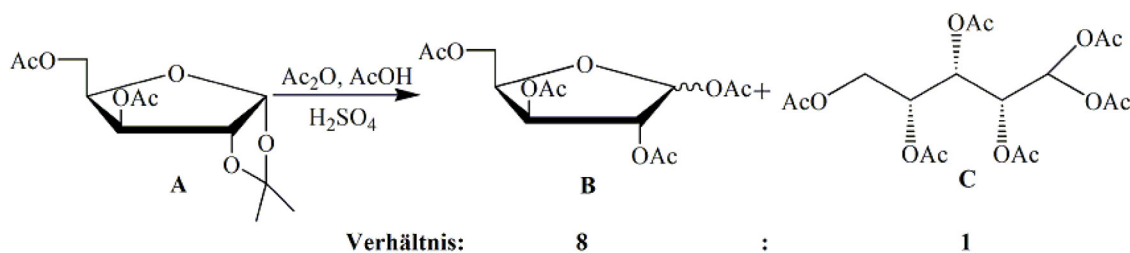


Abbildung 39: Acetolyse von 3,5-Di-O-acetyl-1,2-O-isopropyliden- α -D-xylofuranose (A) zu Tetra-O-acetyl-D-xylofuranose (B) und Hexa-O-acetyl-aldehydo-D-xylose (C) durchgeführt von A. Magnani und Y. Mikuriya.^[89]

Es erwies sich als schwierig das Nebenprodukt von den tetraacetylierten Verbindungen **61** bis **64** abzutrennen. Daher wurde für die darauf folgende Reduktion das Produktgemisch, bestehend aus dem α - und β -Anomer der peracetylierten Verbindung und des dazugehörigen Aldehydohydrates, genutzt. Im Falle der D-Ribose ist 1,2,3,5-penta-O-acetyl- β -D-ribofuranose (**61**) zusätzlich käuflich von der Firma *Sigma Aldrich* erworben worden, um hier den zeitlichen Aufwand für die Synthese zu reduzieren und für die folgende Reduktion ein reines Edukt zu haben.

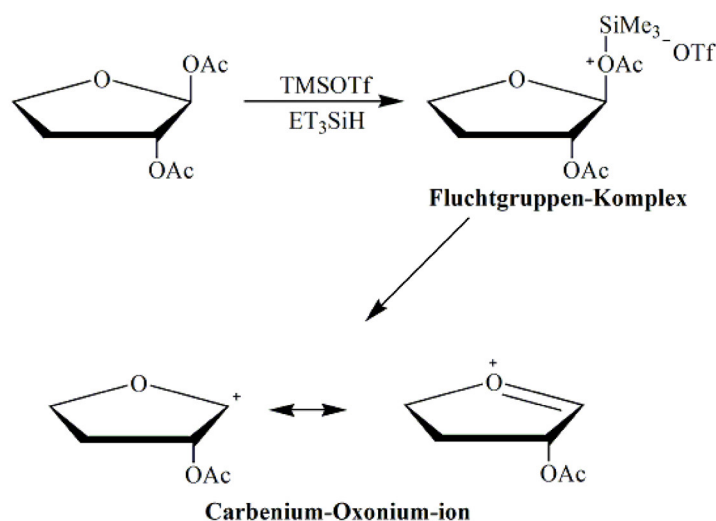


Abbildung 40: möglicher Mechanismus der Reduktion nach Methode 1 von Jeffery und Nair^[84]

Zunächst wurde für die Reduktion des anomeren Zentrums der Verbindungen **61** bis **64** die Methode nach Jeffery und Nair^[84] eingesetzt. Diese wird im Folgenden als *Methode 1* bezeichnet. Bei dieser Methode kamen Trimethylsilyltriflat (TMSOTf) und Triethylsilan (Et_3SiH) als Reduktionsreagenz zum Einsatz. Laut Jeffery und Nair^[84] bildet sich zunächst mit der Lewis-Säure TMSOTf am anomeren Zentrum ein Fluchtgruppen-Komplex. Der effektive Abgang dieses Komplexes wird durch die Acetyl-Schutzgruppe in 2-Position

unterstützt. Das daraus resultierende Carbenium-Oxonium-Ion wird durch diese Acetyl-Schutzgruppe in Nachbarschaftsstellung stabilisiert. Der letzte Schritt zum gewünschten 1,4-Anhydro-alditol ist dann die Übertragung eines Wasserstoffatoms von Et₃SiH.

Für die Reduktion nach *Methode 1* wurden zwischen 1 g und 10 g der Verbindungen **61**, **61+61Np**, **62+62Np**, **63+63Np** und **64+64Np** in wenig absoluten Acetonitril gelöst und mit Trimethylsilyltriflat und Trimethylsilan versetzt. Diese Reaktionsgemische wurden für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann aufgearbeitet. Die Reaktion verlief bei der käuflich erworbenen vollacetylierten β -D-Ribofuranose (**61**) zu dem entsprechenden 1,4-Anhydraldithol (**69**) mit sehr guten Ausbeuten von 92%, welches der Literatúrausbeute von 94%^[84] fast entspricht. Auch im Falle der vollacetylierten L-Arabinofuranose **64** wurden gute Ausbeuten von 75% erreicht. Bei der D-Lyxofuranose wurde ebenfalls, unter vollständigem Umsatz des eingesetzten Ausgangsstoffes **63**, das gewünschte Produkt **71** erhalten. Hier war allerdings der hohe Anteil des Nebenproduktes (**63Np**) problematisch. Dieser ließ sich bei der säulenchromatischen Reinigung, wie auch nach der Acetolyse nicht vom gewünschten Reduktionsprodukt **71** abtrennen. Dieses Problem trat auch beim Einsatz der vollacetylierten D-Ribofuranose (**61**) im Gemisch mit seinem Aldehydhydrates (**61Np**) auf. Bei der Überprüfung der Produktgemische **69+61Np** und **71+63Np** mittels ¹³C-NMR und HRMS-ESI(TOF) wurde festgestellt, dass die Aldehydhydrate **61Np** und **63Np** die Reaktionsbedingungen der *Methode 1* unverändert überstanden hatten und die Verhältnisse zu den Reduktionsprodukten gleich zu denen in den Eduktgemischen waren. Die Produktgemische **69+61Np** und **71+63Np** wurden in den folgenden Reaktionen eingesetzt, die im *Kapitel 3.2.2.2* beschrieben sind. Eine Ausnahme bildete die Tetraacetyl-D-Xylofuranose (**62**). Hier konnte das gewünschte Produkt nicht erhalten werden. Aus diesem Grund kam zusätzlich die in der AG von Prof. Vogel gern genutzte *Methode 2* zum Einsatz. Bei dieser Methode werden die peracetylierten Pentofuranosen (**61** bis **64**) zunächst zu den Thiophenylglycosiden umgesetzt und dann unter radikalischen Reaktionsbedingungen zu den gewünschten 1,4-Anhydroalditolen (**69**^[92], **70**^[93], **71**, **72**) reduziert.^[85]

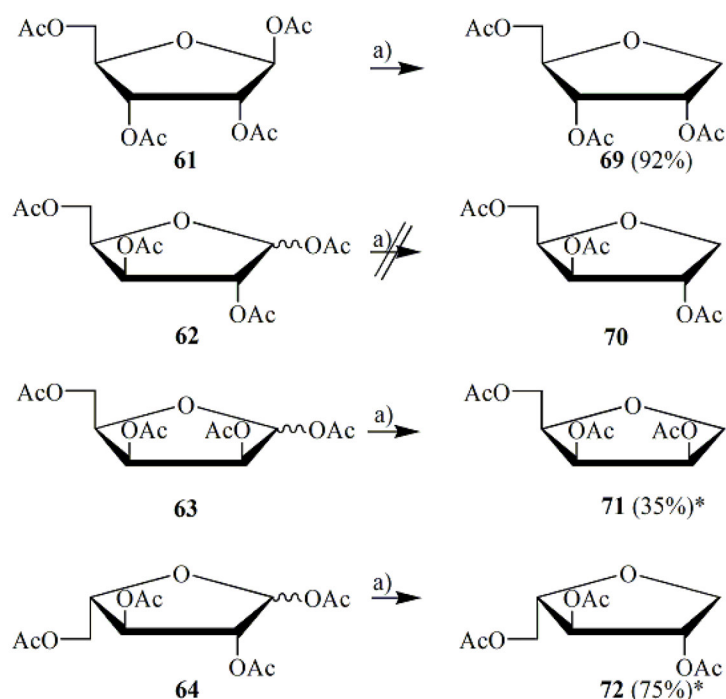


Abbildung 41: Reduktion der vollacetylierten Verbindungen 61 bis 64 nach *Methode 1*; a) TMSOTf, Et₃SiH, Acetonitril; *Abschätzung aus ¹³C-NMR Daten, aufgrund von Verunreinigung durch 63Np und 64Np.

Dafür wurden zwischen 1 g und 10 g der Verbindungen **61**, **62+62Np**, **63+63Np** und **64+64Np** in absolutem Dichlormethan gelöst und mit Eis auf 0 °C gekühlt. Dann wurden die Reaktionslösungen mit gemörserten Molsieben, Benzenthiole und Bortrifluoriddiäthyletherat versetzt. Nachdem die Reaktion vollständig war, wurden die Reaktionslösungen mit Triethylamin neutralisiert und wässrig aufgearbeitet. Nach der anschließenden säulenchromatographischen Reinigung wurden die gewünschten Thiophenylglycoside **65**, **66**^[85], **67** und **68**^[94] in guten Ausbeuten erhalten. Es war hier auch möglich die Nebenprodukte aus der Acetolyse abzutrennen. Nun wurden bis zu 5 g von den erhaltenen Thiophenylglycoside **65** bis **68** nach der *Methode 2* reduziert. Dafür wurden die Ausgangsverbindungen in Toluol gelöst und mit Tributylzinnhydrid und AIBN versetzt. Diese Reaktionsgemische sind dann für 2.5 Stunden unter Rückfluss erhitzt und dann am Rotationsverdampfer eingedunstet worden. Um nun die Zinn-Verbindungen von den gewünschten Produkten abzutrennen, wurden die erhaltenen Rohprodukte in Diethylether gelöst und mit 10%iger Kaliumfluorid-Lösung ausgeschüttelt. Dabei bildete sich das in Wasser und Diethylether unlösliche Tributylzinnfluorid, welches dann abfiltriert wurde. Nach der säulenchromatographischen Reinigung sind die gewünschten 1,4-Anhydroalditole (**69** bis **72**) in moderaten bis guten Ausbeuten isoliert worden.

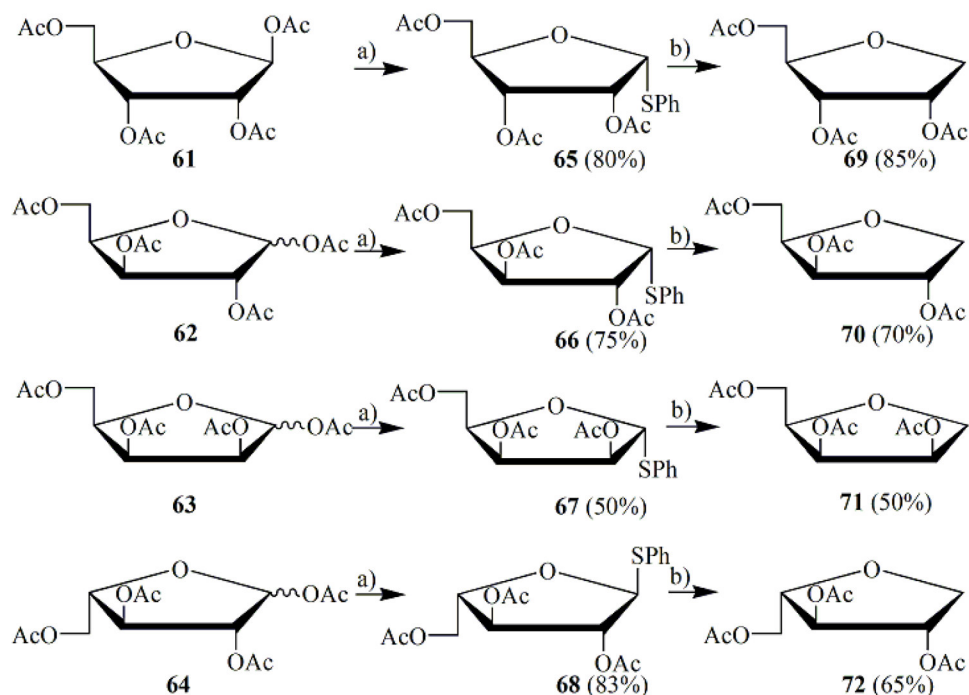


Abbildung 42: Reduktion der vollacetylierten Verbindungen 61, 62, 63 und 64 nach *Methode 2*; a) abs. Dichlormethan, gemörserte Molsiebe, Benzenthioi, Bortrifluordiethyletherat; b) Toluol, Tributylzinnhydrid, AIBN.

Es zeigte sich, dass sich die einfach zu handhabende *Methode 1* besonders gut für die Reduktion von Tetraacetyl-D-ribofuranose (61) und der Tetraacetyl-L-arabinofuranose (64) eignete, hier wurden bis zu 10 g der vollacetylierten Verbindung ohne Verluste bei der Ausbeute reduziert. Bei der vollacetylierten D-Lyxose (63) waren bei beiden Reduktions-Methoden die Ausbeuten moderat, welches besonders bei der *Methode 1* der Verunreinigung des Eduktes durch das Aldehydhydrates (63Np) geschuldet sein dürfte. Das Gleiche gilt für die Umwandlung zum Thiophenylglycosid (67). Das 1,4-Anhydroalditol der D-Xylose (70) ließ sich über zwei Reaktionsschritte mit einer Ausbeute von 53% mittels der *Methode 2* darstellen.

Tabelle 5: Ausbeuten von *Methode 1*^[84] und *Methode 2*^[85] der Reduktionsprodukte. *Ausbeute über 2 Reaktionsschritte.

Reduktionsprodukt	Ausbeute	Ausbeute *
	<i>Methode 1</i>	<i>Methode 2</i>
2,3,5-tri- <i>O</i> -acetyl-1,4-anhydro-D-ribitol (69)	92%	68%
2,3,5-tri- <i>O</i> -acetyl-1,4-anhydro-D-xylitol (70)	0%	53%
2,3,5-tri- <i>O</i> -acetyl-1,4-anhydro-D-lyxitol (71)	35%	25%
2,3,5-tri- <i>O</i> -acetyl-1,4-anhydro-L-arabitol (72)	75%	54%

3.2.2.2 Darstellung der Ionischen Flüssigkeiten ausgehend von den Verbindungen 69 bis 72

Der nächste Schritt zu den gewünschten ILs ist die Abspaltung der Acetyl-Schutzgruppen unter *Zémpfen-Bedingungen*. Dabei wurden das 1,4-Anhydro-D-ribitol und das 1,4-Anhydro-D-xylitol mit guten bis sehr guten Ausbeuten gewonnen. Bei dem Triacetyl-1,4-anhydro-L-arabitol, welches nach der Methode 1 reduziert wurde, lag ein Gemisch mit dem Nebenprodukt **64-Np** vor. Hier konnte nach Abspaltung der Acetyl-Schutzgruppen das Nebenprodukt vom gewünschten Produkt (**76**) getrennt werden und so wurde Verbindung **76** mit guten Ausbeuten von 78% isoliert. Bei der 1,4-Anhydro-Verbindung der D-Lyxose trat unabhängig davon, ob der Ausgangsstoff **71** mit der Methode 1 oder 2 reduziert wurde, nach der säulenchromatographischen Reinigung ein Produktgemisch auf. Die Hauptkomponente des Gemisches war das gewünschte Produkt **75**. Um nun keinen weiteren Produktverlust zu riskieren, wurde die selektive Tritylierung der primären Hydroxy-Gruppe angeschlossen und das 1,4-Anhydro-5-trityl-D-lyxitol **79** mit einer Ausbeute von 55% über zwei Reaktionsschritte isoliert.

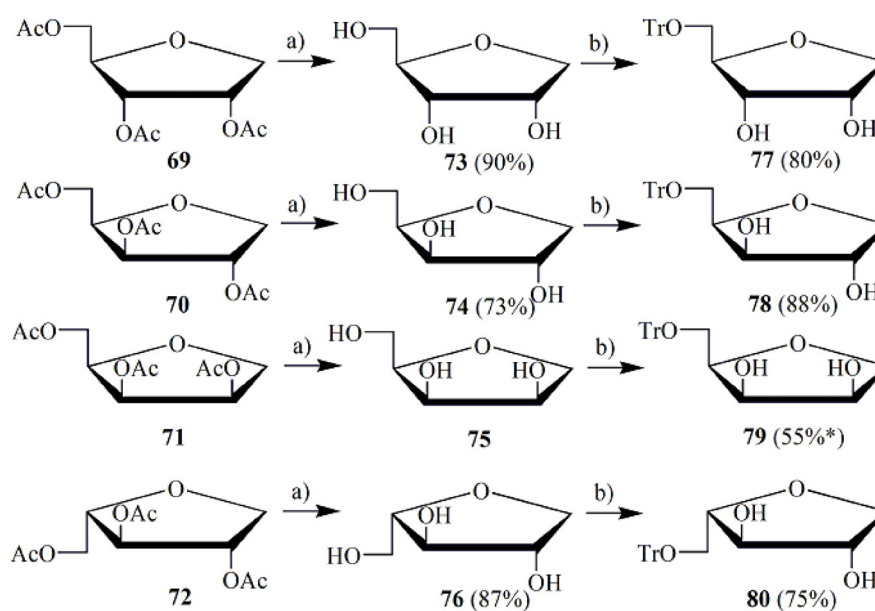


Abbildung 43: Abspaltung der Acetyl-Schutzgruppen und Einführung der Trityl-Schutzgruppe an der primären Alkoholgruppe; a) Zemplén Bedingungen; b) Tritylchlorid, Triethylamin, DMAP, CH_2Cl_2 ; *Ausbeute über 2 Reaktionsschritte.

Auch bei den 1,4-Anhydro-alditolen der D-Ribose (**73**), der D-Xylose (**74**) und der L-Arabinose (**76**) ist die Trityl-Schutzgruppe an der primären Hydroxy-Gruppe eingeführt worden. Dafür wurden bis zu 2.5 g der Ausgangsstoffe in absolutem Dichlormethan gelöst und die Reaktionslösung mit Tritylchlorid, Triethylamin als Base und einer katalytischen Menge Dimethylaminopyridin versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Mittels säulenchromatographischer Reinigung wurden die gewünschten Produkte **77**, **78** und **80** mit guten Ausbeuten zwischen 75% bis 88% erhalten.

Mittels der *Williamson-Ethersynthese* sind bei allen vier Alditolen (**77** bis **80**) die sekundären Hydroxy-Gruppen in Methylether-Gruppen überführt worden, die Ansatzgröße betrug zwischen 1 g bis 3 g Trityl-Verbindung. Die Produkte **81** bis **84** wurden in guten Ausbeuten isoliert. Im Falle des 1,4-Anhydro-5-trityl-D-ribitols (**77**) reagierten die sekundären Hydroxy-Gruppen auch mit Ethylbromid, Allylbromid und Benzylbromid den gewünschten Produkte **85**, **86** und **87** in guten Ausbeuten zwischen 63% bis 95%.

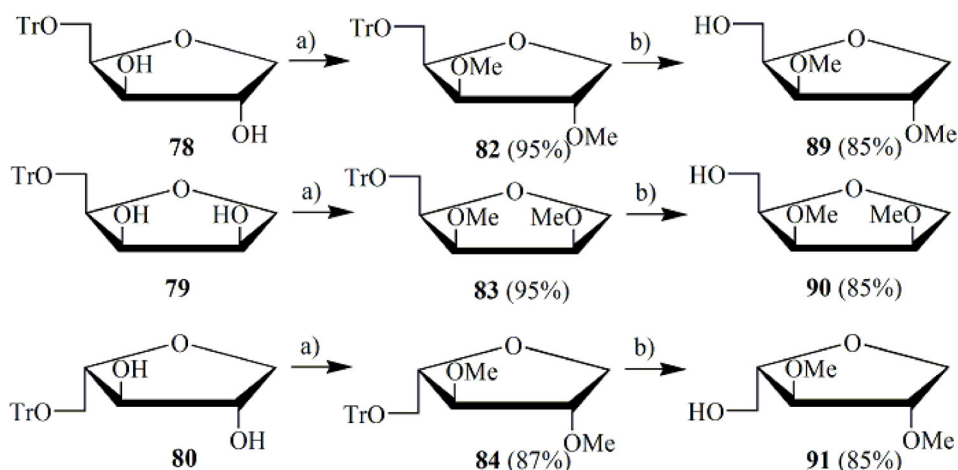


Abbildung 44: Einführung der Methylether-Gruppen an den sekundären OH-Gruppen und Abspaltung der Trityl-Schutzgruppe; a) DMF, NaH (60 % auf Paraffinöl), Methyljodid; b) Essigsäure/Wasser (4:1).

Der darauf folgende Reaktionsschritt war die Abspaltung der Trityl-Schutzgruppe mittels verdünnter Essigsäure aus den Verbindungen **81** bis **87**, um die primäre Hydroxy-Gruppe freizusetzen. Die Produkte **88** bis **94** wurden in guten Ausbeuten von ca. 85% erhalten. Es fehlen in der Reihe der 1,4-Anhydro-D-ribitol Verbindungen noch die Propylether-Gruppen.

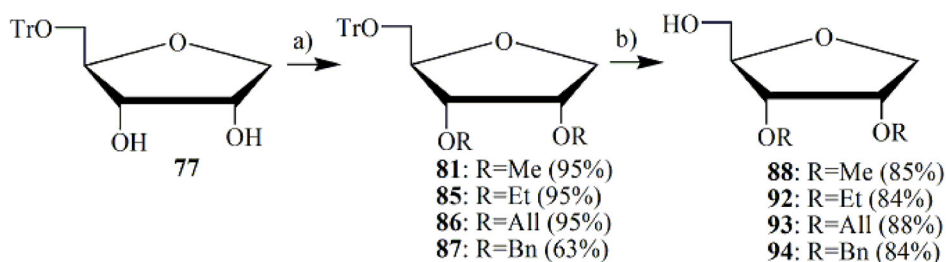


Abbildung 45: Einführung der Methylether-, Ethylether-, Allylether- und Benzylether-Gruppen an den sekundären OH-Gruppen und Abspaltung der Trityl-Schutzgruppe; a) DMF, NaH (60 % auf Paraffinöl), Methyljodid (R=Me, **81**), Ethylbromid (R=Et, **85**), Allylbromid (R=All, **86**), Benzylbromid (R=Bn, **87**); b) Essigsäure/Wasser (4:1).

Die Propylether-Gruppen an den sekundären Hydroxy-Gruppen des 1,4-Anhydro-D-ribitols **95** wurden durch die Hydrierung der Allylether-Gruppen der Verbindung **93** hergestellt. Dafür wurden 320 mg der Allylether-Verbindung **93** in Methanol gelöst und zu der Lösung eine katalytische Menge Palladiumhydroxid gegeben, welches sich gut als Katalysator für Hydrierungen von Doppelbindungen eignet. Das Reaktionsgemisch ist für zwei Tage unter Wasserstoffatmosphäre sehr langsam gerührt worden. Der Reaktionsverlauf konnte gut mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt werden. Nach vollständigem Umsatz des Ausgangsstoffes **93** wurde das Pd(OH)₂ abfiltriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und das

gewünschte Produkt **95** konnte ohne weitere Aufarbeitung in guter Reinheit mit einer Ausbeute von 90% erhalten werden.

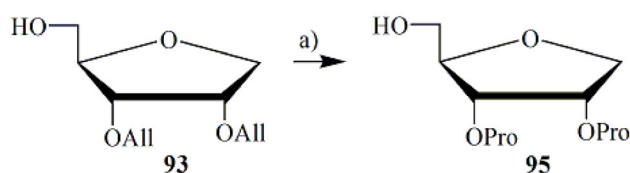


Abbildung 46: Hydrierung der Allylether- zu Propylether-Gruppen; a) $\text{Pd}(\text{OH})_2$, Wasserstoff, Methanol, 90%.

Für den Austausch der primären Hydroxy-Gruppe gegen die kationische Funktion mussten diese bei den Verbindungen **88** bis **95** zunächst mit Triflatanhydrid zur Reaktion gebracht werden. Dafür sind zwischen 250 mg und 2 g der Verbindungen **88** bis **95** in Dichlormethan gelöst und mit Triflatanhydrid und Pyridin versetzt worden. Die Triflat-Verbindungen **96** bis **103** wurden ebenso wie die Glucosetriflate nicht isoliert, da auch diese sehr reaktiv sind.

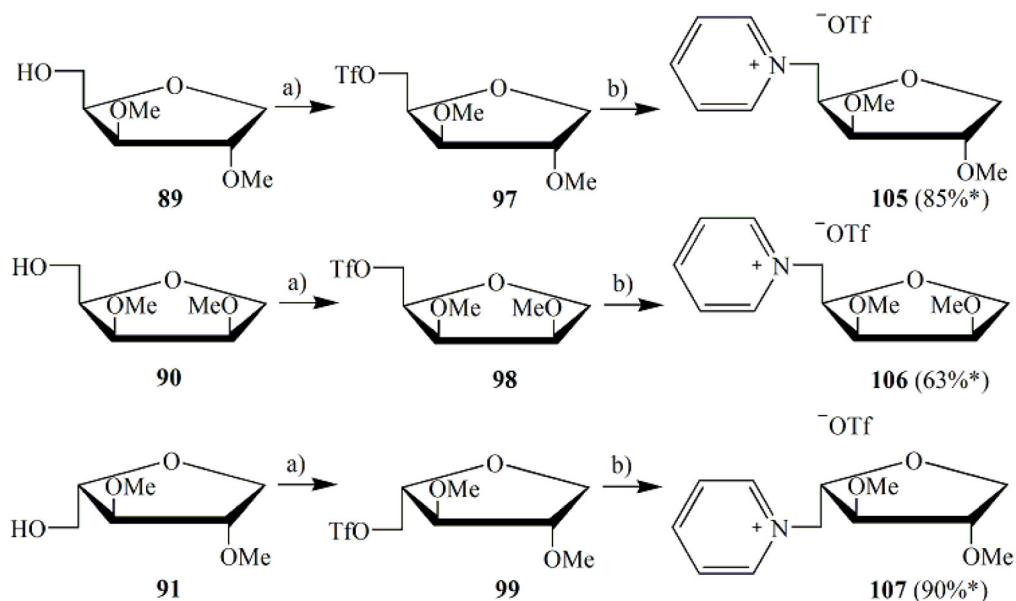


Abbildung 47: Einführung der Triflat-Fluchtgruppe an der freien primären Hydroxyl-Gruppe mit anschließender Quarternisierungsreaktion mit Pyridin an den Verbindungen **89**, **90** und **91**; a) Tf_2O , Pyridin, CH_2Cl_2 , 10 min., 0 °C; b) Pyridin, 40 °C, 30 min; *Aubeute über 2 Reaktionsschritte.

Nach einer wässrigen Aufarbeitung sind den in Dichlormethan gelösten Triflat-Verbindungen **96** bis **103** drei Äquivalente Pyridin zugesetzt und das Reaktionsgemisch bei 40 °C am Rotationsverdampfer eingengt worden. Der Reaktionsverlauf ließ sich wiederum mittels Dünnschichtchromatographie nachvollziehen, da die ILs **104** bis **111** auf den genutzten Kieselgelplatten in Kombination mit verschiedenen Eluenten (Essigester, Chloroform,

Methanol oder Wasser) im Gegensatz zu den Triflat-Verbindungen einen R_f Wert von 0 besitzen. Nach vollständigem Umsatz wurden die Rohprodukte in Wasser gelöst. Dabei zeigte sich die Benzyl-Verbindung **111** als wasserunlöslich. Die Verbindung **111** ist daraufhin in Dichlormethan gelöst, die organische Phase mit Wasser gewaschen und die organische Phase eingengt worden. Da das Produkt **111** eine orangene Farbe aufwies, wurde es anschließend in Methanol gelöst, die Lösung mit Aktivkohle versetzt und dann eine Weile gerührt. Nach Abtrennung der Aktivkohle ist das Filtrat eingengt und getrocknet worden. Auf diese Weise wurde die IL **111** als Sirup mit einer Ausbeute von 67% über zwei Reaktionsschritte in reiner Form erhalten.

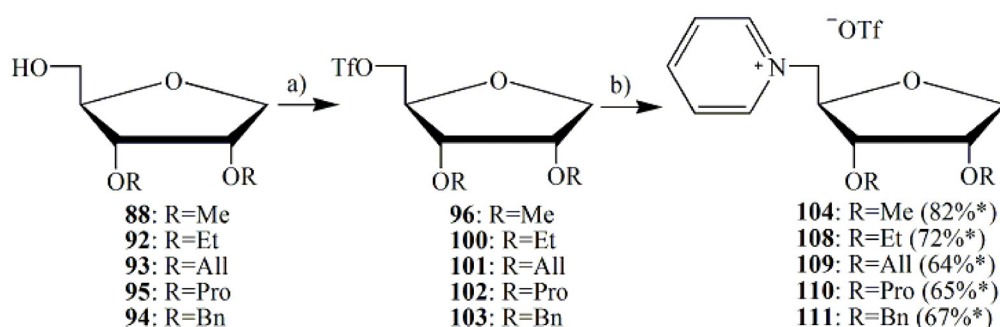


Abbildung 48: Einführung der Triflat-Fluchtgruppe an der freien primären Hydroxy-Gruppe mit anschließender Quarternisierungsreaktion mit Pyridin **88**, **92**, **93**, **94** und **95**; a) Tf_2O , Pyridin, CH_2Cl_2 , 10 min., 0 °C; b) Pyridin, 40 °C, 30 min; *Aubeute über 2 Reaktionsschritte.

Die Salze **104** bis **108** haben sich ohne Schwierigkeiten für die Aufarbeitung in Wasser lösen lassen. Die wässrige Phase ließ sich ohne große Substanzverluste mit Dichlormethan und Diethylether waschen. Die wässrige Produktphase wurde im Anschluss eingengt, die Rückstände dann in Methanol gelöst und wie oben mit Aktivkohle behandelt. Die gereinigten ILs **104** und **105** wurden mit Ausbeuten von 82% bzw. 85% erhalten. Dabei kristallisierten beide nach längerem Stehen ohne Lösungsmittel. Die Salze **106**, **107** und **108** hatten in Form von Sirup Ausbeuten zwischen 63% bis 90%. Bei den Salzen **109** und **110**, welche Allylether- bzw. Propylether-Strukturen an ihren sekundären OH-Gruppen tragen, war während der wässrigen Aufarbeitung aufgefallen, dass ein größerer Anteil der ILs aus der wässrigen Phase in die organische Phase übergeht. Dies ist auf die Allylether- bzw. Propylether-Strukturen an den sekundären OH-Gruppen zurückzuführen, da diese die Wasserlöslichkeit herabsetzen und die Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln wie Dichlormethan erhöhen. Das führte zu Ausbeuteverlusten und die als Sirup vorliegenden Produkte **109** und **110** konnten nur mit Ausbeuten um 65% isoliert werden.

Als nächste Variante ist die literaturbekannte Isopropyliden-Verbindung **112**^[95] aus dem 1,4-Anhydro-D-ribitol (**73**) gewonnen worden. Dafür wurden 870 mg der Verbindung **73** in absolutem Aceton gelöst und die Reaktionslösung mit 2,2-Dimethoxypropan und einer katalytischen Menge Camphersulfonsäure versetzt. Die Reaktionszeit betrug 1,5 Stunden bei Raumtemperatur. In der Literatur^[95] hat man die Reaktion wässrig aufgearbeitet, was zu einer schlechten Ausbeute der Verbindung **112** von nur 37% führte, da diese Verbindung wasserlöslich ist. Um dieses zu umgehen, ist die Reaktionslösung zunächst mit wässriger gesättigter NaHCO₃-Lösung neutralisiert und eingeeengt worden. Bei der anschließenden säulenchromatographischen Reinigung des Rohproduktes wurde das Eluentengemisch aus Essigester und Petrolether mit etwas Triethylamin versetzt. Ansonsten führen die leicht sauren Bedingungen auf der Kieselgelsäule zur Abspaltung der äußerst säureempfindlichen Isopropyliden-Schutzgruppe. Auf diese Weise wurde die Isopropyliden-Verbindung **112** mit einer sehr guten Ausbeute von 96% dargestellt.

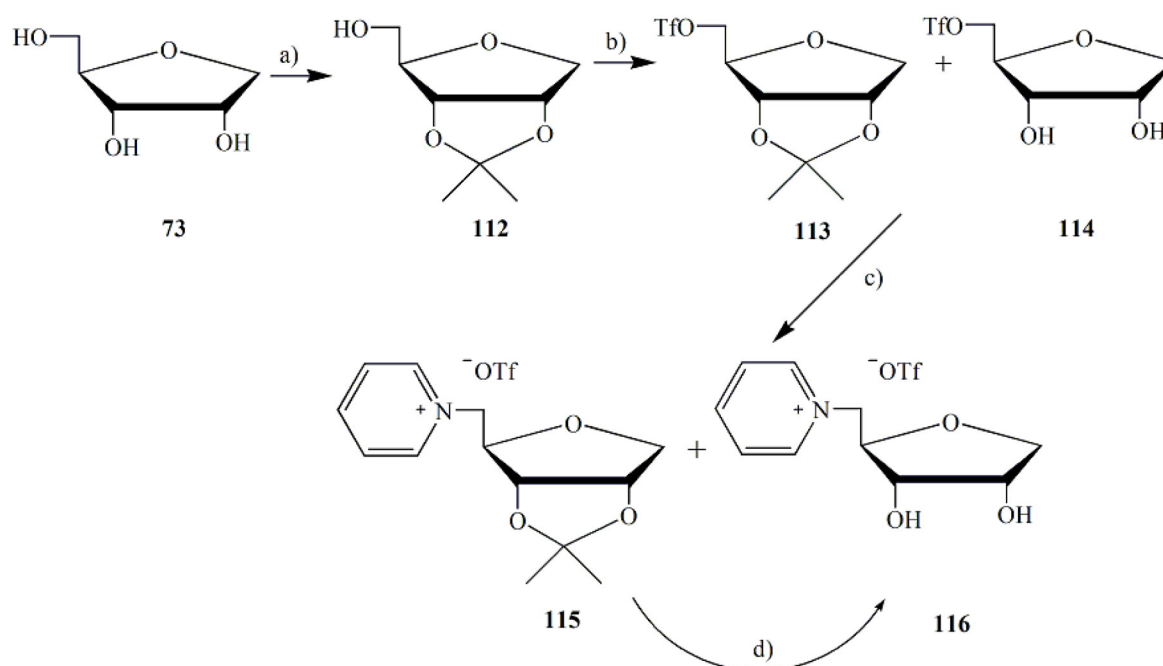


Abbildung 49: Synthese von redRibOHPyrOTf (**116**); a) Dimethoxypropan, Camphersulfonsäure, Aceton, 96%; b) Tf₂O, Pyridin, CH₂Cl₂, 10 min., 0 °C; c) Pyridin, 40 °C, 30 min; d) 70%ige Essigsäure, 65% über 3 Reaktionsschritte.

Aus der Isopropyliden-Verbindung **112** sollte nun das Triflat-Salz **113** dargestellt werden. Die Einführung der Triflat-Fluchtgruppe erfolgte wie oben schon beschrieben. Allerdings fiel hier bei DC-Kontrollen nach der wässrigen Aufarbeitung auf, dass sich zwei Triflat-Verbindungen **113** und **114** gebildet hatten. Verbindung **114** ist durch Abspaltung der Isopropyliden-Schutzgruppe entstanden. Zu dem in Dichlormethan gelösten Gemisch der Verbindungen **113**

und **114** ist Pyridin für die Quarternisierungsreaktion zugegeben und nach erfolgter Umsetzung sind die erhaltenen Produkte aufgearbeitet worden. Dazu wurden die Rohprodukte in Wasser gelöst und mit Dichlormethan und Diethylether gewaschen. Anschließend ist die wässrige Phase eingengt und der Rückstand in Methanol gelöst und mit Aktivkohle versetzt worden. Nach der Filtration wurde das Filtrat eingengt und getrocknet. Die Untersuchung des erhaltenen Sirups erfolgte mittel NMR. Die Auswertung der Spektren ergab, dass sich ein Gemisch aus den Salzen **115** und **116** gebildet hatte. Um ein homogenes Produkt zu erhalten und um die Abspaltung der der Isopropyliden-Schutzgruppe vollständig zu gestalten, wurde das Produktgemisch aus **115** und **116** mit 70%iger Essigsäure behandelt,. Auf diese Weise wurde die IL **116** über drei Reaktionsschritte mit einer Ausbeute von 65% erhalten. Es wurden noch mehrere Versuche unternommen, um auch die Verbindung **115** darzustellen. Allerdings erwies sich die wässrige Aufarbeitung mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung nach der Einführung der Triflat-Fluchtgruppe als das eigentliche Problem. Sobald das Reaktionsgemisch, bestehend aus **113**, Triflatanhydrid, Pyridin und Dichlormethan, mit Wasser in Berührung kommt, reagiert das Triflatanhydrid zur Trifluorsulfonsäure. Durch die so kurzzeitig entstehende Säurekonzentration in der Lösung kommt es dann zu einer mehr oder weniger starken partiellen Hydrolyse der Isopropyliden-Verbindung **113**.

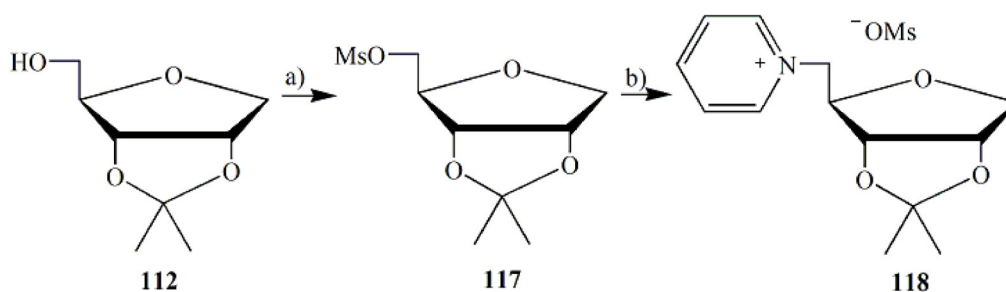


Abbildung 50: Synthese von redRibIsoPyrOTf (118); Mesylchlorid, Pyridin, 12 Stunden, Raumtemperatur, 86%; b) Pyridin, 125 °C, 5 Stunden, 85%.

Da in der Literatur^{[47],[48]} schon Ammoniumsalze auf der Basis von 1,4-Anhydro-2,3-O-isopropyl-D,L-ribitol mit Tosylat als Anion bekannt sind und die Arbeitsgruppe aus Danzig auch Einkristall-Röntgenstrukturanalysen durchgeführt hatte, war es interessant, das Isopropyliden-Salz darzustellen. Da sich die Triflat-Fluchtgruppe als ungeeignet erwiesen hatte und die Tosyl-Verbindung zwar in Verbindung mit dem Enantiomeren-Gemisch aus D- und L-Ribitol schon aus der Literatur bekannt war, sollte nun die Mesyl-Fluchtgruppe zum Einsatz kommen.

Die Einführung der Mesyl-Fluchtgruppe an Verbindung **112** (bis zu 500 mg) wurde mit Mesylchlorid in Pyridin als Lösungsmittel und Base durchgeführt. Die Bedingungen der Reaktion und auch die darauf folgende wässrige Aufarbeitung überstand die Verbindung **117** ohne Verlust der Schutzgruppe und konnte auch vollständig analytisch charakterisiert werden. Für die Quaternisierungsreaktion wurde die Mesyl-Verbindung **117** in Pyridin gelöst und das Reaktionsgemisch für ca. 5 Stunden auf 125 °C erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung des Rohproduktes wurde die Verbindung **118** in einer guten Ausbeute von 85% erhalten. Diese ließ sich wie erwartet sehr einfach aus Ethanol kristallisieren und es konnte ein geeigneter Einkristall für eine Röntgenkristallanalyse erhalten werden.

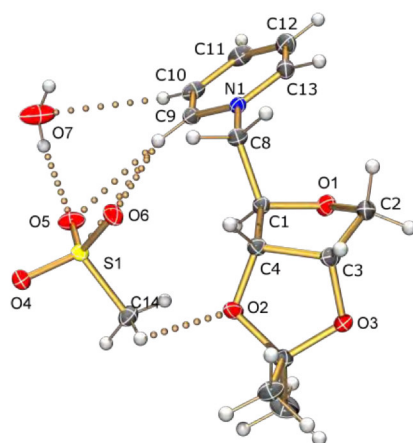


Abbildung 51: ORTEP-Abbildung von redRibIsoPyOMs (**118**), Ellipsoid 50%.

Die asymmetrische Einheit von redRibIsoPyOMs (**118**) enthält ein Pyridinium-Kation, ein Mesyl-Anion und ein halbes Wassermolekül (Abbildung 51). Die intermolekularen Wechselwirkungen zwischen Anion und Kation sind in der ORTEP-Abbildung und der Abbildung der Elementarzelle verdeutlicht (Abbildung 52). Es sind verschiedene C-H \cdots O Wasserstoffbrückenbindungen zu dem Mesyl-Anion zu erkennen. Diejenigen, die sich zwischen dem Sauerstoff des Sulfonats und dem Pyridinium-Ring ausbildeten, werden von der Ladung am Stickstoff gestärkt. Diese Wechselwirkungen sind recht ausgeprägt mit Donor-Akzeptor Abständen von 3.31 Å (O6_{Anion}-C9_{Kation}), 3.32 Å (C14_{Anion}-O2_{Kation}), 3.21 Å (O4_{Anion}-C13_{Kation}) 3.09 Å (O6_{Anion}-C8_{Kation}) und 3.28 Å (O4_{Anion}-C2_{Kation}). Die Länge der Donor-Akzeptor-Bindung zwischen Wasser und dem Kation beträgt 3.62 Å (O7_{Wasser}-C10_{Kation}) und die zu dem Anion ist mit 2.82 Å (O7_{Wasser}-C10_{Anion}) wesentlich kürzer.

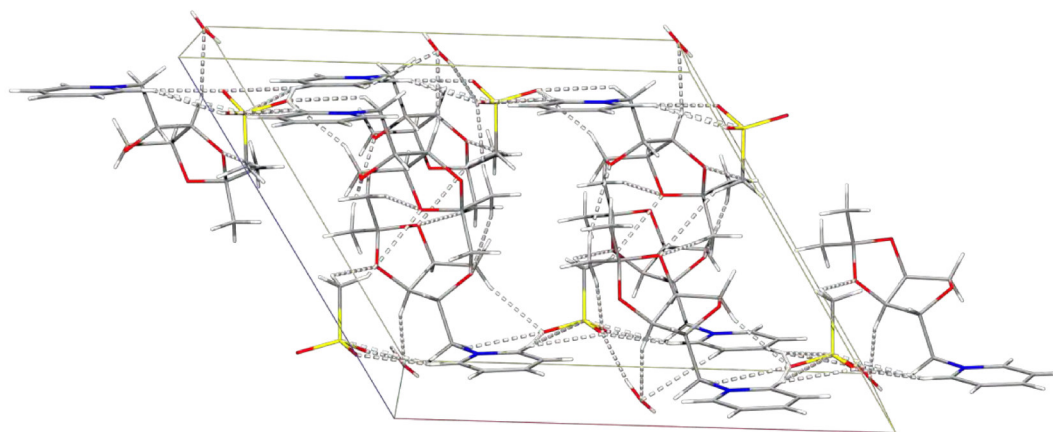


Abbildung 52: Elementarzelle von redRibIsoPyOMs.

Tabelle 6: Gesamtausbeute und Benennung der Salzstrukturen 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 116 und 118;
 *Gesamtausbeute ausgehend von den Verbindungen 69, 70, 71 und 72.

Nr.	Vollständiger Name	Abkürzung	Gesamt ausbeute*
104	<i>N</i> -(1,4-anhydro-5-deoxy-2,3-di- <i>O</i> -methyl-D- ribitol-5-yl)-pyridinium-trifluoromethanesulfonat	redRibMePyOTf	48%
105	<i>N</i> -(1,4-anhydro-5-deoxy-2,3-di- <i>O</i> -methyl-D- xylitol-5-yl)-pyridinium-trifluoromethanesulfonat	redXylMePyOTf	44%
106	<i>N</i> -(1,4-anhydro-5-deoxy-2,3-di- <i>O</i> -methyl-D- lyxitol-5-yl)-pyridinium-trifluoromethanesulfonat	redLyxMePyOTf	28%
107	<i>N</i> -(1,4-anhydro-5-deoxy-2,3-di- <i>O</i> -methyl-L- arabitol-5-yl)-pyridinium- trifluoromethanesulfonat	redAraMePyOTf	43%
108	<i>N</i> -(1,4-anhydro-5-deoxy-2,3-di- <i>O</i> -ethyl-D-ribitol- 5-yl)-pyridinium-trifluoromethanesulfonat	redRibEtPyOTf	41%
109	<i>N</i> -(1,4-anhydro-5-deoxy-2,3-di- <i>O</i> -allyl-D-ribitol- 5-yl)-pyridinium-trifluoromethanesulfonat	redRibAlIPyOTf	39%
110	<i>N</i> -(1,4-anhydro-5-deoxy-2,3-di- <i>O</i> -propyl-D- ribitol-5-yl)-pyridinium-trifluoromethanesulfonat	redRibProPyOTf	35%
111	<i>N</i> -(1,4-anhydro-5-deoxy-2,3-di- <i>O</i> -benzyl-D- ribitol-5-yl)-pyridinium-trifluoromethanesulfonat	redRibBnPyOTf	26%

116	<i>N</i> -(1,4-anhydro-5-deoxy-D-ribitol-5-yl)-pyridinium-trifluoromethanesulfonat	redRibOHPyOTf	56%
118	<i>N</i> -(1,4-anhydro-5-deoxy-2,3- <i>O</i> -isopropyliden-D-ribitol-5-yl)-pyridinium-mesylat	redRibIsoPyOMs	63%

Alle erhaltenen Salze waren in Methanol, Ethanol, Aceton, Essigester, Dichlormethan und Chloroform löslich und unlöslich in Diethylether, Tetrahydrofuran und Hexan. Wie weiter oben schon erwähnt, waren mit Ausnahme von redRibBnPyOTf alle Salze wasserlöslich. Häufig war ein gewisser Anteil Wasser mittels NMR-Spektroskopie in den Salzen auszumachen. Dieser konnte durch Trocknung bei 40 °C im Hochvacuum entfernt werden, trat allerdings nach Lagerung im verschlossenen Behälter wieder auf. Dies ist ein Hinweis darauf, dass die Salze eine gewisse Hygroskopie besitzen. Diese Eigenschaft wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter untersucht.

Zusammenfassung der Synthese der Pentose-basierten ILs

Bei der Synthese der Pentose-basierten ILs war die Acetylierung der freien Pentosen und die damit einhergehende Bildung des Nebenproduktes problematisch. Da aus diesem Grund für die anschließende Reduktion des anomeren Zentrums keine reinen Edukte zu Verfügung standen. Wobei die *Methode 1* nach *Jeffery und Nair* sehr gute Ergebnisse ausgehend von der vollacetylierten D-Ribose und L-Arabinose lieferte, insbesondere bei Ansatzgrößen zwischen 5 g und 10 g. Bei der D-Xylose funktionierte die Reduktion nach *Methode 1* leider nicht. Aus diesem Grund wurde hier auf die *Methode 2* zurückgegriffen mit der sich die D-Xylose zuverlässig reduzieren ließ. Allerdings ist bei der *Methode 2* anzumerken, dass hier im Gegensatz zur *Methode 1* mit giftigen Reaktanten, wie Benzenthio, Bortrifluorid-diethyletherat, Tributylzinnhydrid und Kaliumfluorid gearbeitet werden muss. Bei der D-Lyxose waren die Ausbeuten der Syntheseschritte bis zum 1,4-Anhydro-Struktur moderat und wichen immer negativ von denen der anderen Pentosen ab.

Ab dem Reduktionsschritt waren die folgenden vier Synthesestufen bis zur Einführung der Fluchtgruppe einfach in der Handhabung und konnten ohne Probleme im Gramm-Maßstab durchgeführt werden. Besonders hervorzuheben ist die Synthese der Isopropyliden-Verbindung **112**, da hier durch die einfach zu handhabende stereoselektive Einführung der Isopropyliden- Schutzgruppe, ohne den Umweg über die Trityl-Schutzgruppe, eine freie

primäre Hydroxy-Gruppe erhalten wurde. Auch die Einführung der Triflat-Fluchtgruppe an die freie primäre Hydroxy-Gruppe der verschiedenen 1,4-Anhydro-Strukturen und die folgende Quarternisierungsreaktion waren gut zu handhaben, wenn wie bei der Glucose, die Reaktionsfreude der Triflat-Verbindungen im Zeitmanagment der Reaktionsführung beachtet wurde. Eine Herausforderung war es eine geeignete Aufarbeitung der erhaltenen ILs zu erarbeiten. Hier ergab sich das gleiche Problem wie bei den Glucose-basierten Salzen, dass eine säulenchromatographische Reinigung auf einer Kieselgelsäule nicht in Frage kam und so nur die Extraktion und die Adsorption von Verunreinigungen an Aktivkohle übrig blieben. Bei der Extraktion wurde die gute Wasserlöslichkeit der Pentose-basierten Salze genutzt und die Verunreinigungen, wie unverbrauchte Zucker-Edukte, sich sehr gut in organischen Lösungsmitteln wie Dichlormethan lösen. Allerdings sind alle synthetisierten Salze auch in Dichlormethan löslich, wobei alle Pentose-basierten ILs mit freien OH-Gruppen oder Methyl-, Ethyl- oder Isopropyliden-Strukturen an den sekundären Hydroxy-Gruppen die wässrige Phase bevorzugen. Auf diese Weise kam es bei der Aufarbeitung nur zu einem geringen Produktverlust. Bei den Ribose-basierten ILs mit Allylether- bzw. Propylether-Strukturen verteilte sich das Produkt während der Extraktion in beiden Phasen. Somit musste hier mit einem größeren Produktverlust gerechnet werden. Nur die Benzyl-basierte IL **111** wurde in Dichlormethan gelöst und mit Wasser gewaschen und konnte in einer akzeptablen Reinheit gewonnen werden.

Die Eigenschaften der 10 synthetisierten Pentose-basierten ILs, wie Schmelz- und Zersetzungspunkte und toxikologische Eigenschaften werden in den folgenden Kapiteln näher erläutert.

3.3 Weiterführende Untersuchungen an den synthetisierten Ionischen Flüssigkeiten und Salzen

In diesem Kapitel wird eine Übersicht der physikalischen und toxikologischen Eigenschaften der synthetisierten Salze gegeben. Dazu wurden ihre Schmelz- und Zersetzungspunkte ermittelt und von ausgewählten Pentose-basierten ILs, die bei Raumtemperatur flüssig sind, wurde der Glasübergang bestimmt. Des Weiteren ist an einer kleinen Auswahl der Salze deren Säuren- und Basenstabilität überprüft worden. Mit einer größeren Auswahl von Glucose- und Pentose-basierten Salzen wurden Viabilitäts- und Proliferationstests an Maus-Fibroblasten durchgeführt. Zusätzlich ist die antimikrobielle Aktivität von vier ILs gegen jeweils zwei Gram-positive und Gram-negative Bakterienstämme untersucht worden. Mit einer kleinen Auswahl von geeigneten Kandidaten ist geprüft worden, ob diese mit einer Ersatzsubstanz für PTX oder allein auf einer Ballonkatheteroberfläche auskristallisieren.

3.3.1 Methoden

3.3.1.1 Ermittlung der Zersetzungspunkte mittels Thermogravimetrische Analyse (TGA)

Die thermische Stabilität der synthetisierten Kohlenhydrat-basierten Salze wurde mittels TGA-Messungen analysiert. Alle Messungen wurden mit dem Gerät *Labsys 1600 TGA-DSC* der Firma *Setaram* unter Argon-Atmosphäre durchgeführt. Dafür wurden jeweils 15-25 mg der synthetisierten Salze in Aluminiumoxidtiegel eingewogen und im Gerät platziert. Im Anschluß wurde der Ofen bei 25 °C für mindestens 30 Minuten mit Argon gespült und dann von 25 °C auf 700 °C mit einer Heizrate von 5 K/min. aufgeheizt. Alle Daten wurden mittels Subtraktion der Basislinie korrigiert wobei keine Temperaturkorrektur durchgeführt wurde. Die erhaltenen Daten sind mit der Software *Setsoft 2000* ausgewertet worden. Die thermische Stabilität (dp) ist als die Onset-Temperatur des dazugehörigen Masseverlustes der Zersetzung angegeben und wurde aus der integrierten TG-Kurve (dTG) ermittelt.

3.3.1.2 Ermittlung der Schmelzpunkte mit dem Mikroheiztisch

Die Schmelzpunkte der synthetisierten Produkte wurden mit einem Mikroheiztisch nach BOETIUS bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Heizrate betrug 4 K/min.

3.3.1.3 Ermittlung der Glasübergänge mittels Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Die Analyse der Glasübergänge einer Auswahl Pentose-basierter ILs erfolgte mittels Differential Scanning Calorimetry (DSC). Alle Messungen sind am Physikalischen Institut der Universität Rostock im Arbeitskreis von Prof. Schick durchgeführt worden. Für die Durchführung der Messung wurde das Gerät *Pyris 1 DSC* von der Firma *Perkin Elmer* verwendet. Hierfür wurden die 15-25 mg der synthetisierten Salze in Aluminiumpfännchen mit Deckel eingewogen und im Gerät platziert. Im Anschluss ist der Ofen unter Argon-Atmosphäre auf -60 °C abgekühlt und dann von -60 °C auf 100 °C mit einer Heizrate von 10K/min. aufgeheizt worden. Jede Messung durchlief drei Heiz- und Kühlphasen. Alle Daten wurden mittels Subtraktion der Basislinie korrigiert und mit der Software von *Perkin Elmer Pyris* ausgewertet. Die Temperatur des Glasübergangs (T_g) wurde aus der Wendepunkt des entsprechenden Signals aus der zweiten und dritten Heizkurve ermittelt.

3.3.1.4 Ermittlung der Säure- und Basestabilität an drei ausgewählten Triflat-Salzen

Drei ausgewählte Triflat-Salze (**32**, **35** und **104**) wurden für die Überprüfung der Säure- und Basenstabilität 24 Stunden in Salzsäure ($c = 0,1 \text{ mol/L}$) bzw. Natronlauge ($c = 0.1 \text{ mol/L}$) bei Raumtemperatur (22 bis 25 °C) gelagert. Dafür sind jeweils 20 bis 40 mg des jeweiligen Triflat-Salzes in 0.5 mL Salzsäure bzw. Natronlauge gelöst worden. Die Neutralisation der Probelösungen erfolgte nach 24 Stunden mit Natronlauge bzw. Salzsäure, die Entfernung des Lösungsmittels geschah mit dem Rotationsverdampfer. Getrocknet wurden die Proben im Hochvacuum. Im Anschluss wurden die Proben in deuterierten Chloroform gelöst und das ausgefällte Natriumchlorid ab filtriert. Das erhaltene Filtrat wurde mittels NMR-Spektroskopie analysiert.

3.3.1.5 Viabilitäts- und Proliferationstest an Mausfibroblasten

Die Viabilitäts- und Proliferationstests sind vom Institut für Biomedizinische Technik Rostock (IBMT) in Warnemünde durchgeführt worden. Die Mausfibroblasten L929 wurden von der DSMZ (Braunschweig, Deutschland) erworben. Für den Viabilitätstest wurde das *CellQuanti-Blue Cell Viability Assay* von *Bio Assay Systems*^[96] genutzt und für die Proliferationstests der *Cell Proliferationtest ELISA* der Firma *Roche*^[97]. Für die Messung der Fluoreszenz und der Lumineszenz wurde der Mikrotiterplattenleser *Fluostar Optima* der Firma *BMG* verwendet. Jede Probe ist mit einer Konzentration von 0,1 mol/L in Kulturmedium (DMEM - Dulbecco's Modified Eagle Medium) angesetzt und gegeben falls mit Natronlauge oder Salzsäure auf einen pH Wert von 7.4 eingestellt worden. Es wurde von jeder Probe eine Verdünnungsreihe angefertigt und jede Verdünnung viermal mit dem jeweiligen Testverfahren untersucht. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Software-Programm *Microsoft Excel*. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen ILs und Salze sind im Kapitel 5 (Anhang) aufgelistet.

Bei dem *Cell Proliferation ELISA* von *Roche* handelt es sich um ein Chemilumineszenz-Immunassay für die Quantifizierung der Zellproliferation. Vereinfacht wird der Test wie folgt durchgeführt:

1. Die Mausfibroblasten L929 sind in Gegenwart der Kohlenhydrat-basierten Salze auf einer schwarzen mit transparenten Boden 96-well Mikrotiterplatte bei 37 °C für 1 bis 5 Tage kultiviert worden.
2. Anschließend wurde die Testsubstanz entfernt, Bromdesoxyuridin (BrdU) hinzugegeben und die Mausfibroblasten reinkubiert (16 Stunden). Während dieser Markierungsperiode wird das Pyrimidin-Analoga BrdU anstelle von Thymidin in die DNS von sich vermehrenden Zellen eingebaut, die auf diese Weise markiert werden.
3. Nach Entfernung des Kulturmediums werden in einem Schritt die Zellen fixiert und deren DNS durch Zugabe von Fix Denat denaturiert. Die Denaturierung der DNS ist nötig, um die Erreichbarkeit des in die DNS eingebauten BrdU für die Detektion mit Antikörpern zu erhöhen.
4. Nach der Zugabe der anti-BrdU-Peroxidase Antikörper binden sich diese an das BrdU in der frisch synthetisierten zellularen DNS.
5. Anschließend wird eine frisch angesetzte Substratlösung mit Luminol, 4-Iodphenol und Wasserstoffperoxid zugegeben. Die an den Antigen-Antikörper-Komplex

gebundene Peroxidase katalysiert die Oxidation des Luminols durch Wasserstoffperoxid unter Emission von bläulichem Licht.

6. Messung der Chemilumineszenz im Mikrotiterplattenleser.

Der Test zur Überprüfung der Zellviabilität das *Cell Viability Assay Kit* nutzt die Redoxreaktion von Resazurin zu Resorufin. Bei Resazurin handelt es sich um einen ungiftigen, wasserlöslichen, blauen Redoxfarbstoff, der von einer normal funktionierenden Zelle irreversibel zum rosafarbenen, fluoreszierenden Resorfin metabolisiert wird. Vereinfacht wird der Test wie folgt durchgeführt:

1. Die Mausfibroblasten L929 werden in Gegenwart der Kohlenhydrat-basierten Salze auf einer schwarzen mit transparenten Boden 96-well Mikrotiterplatte bei 37 °C für einen Tag kultiviert.
2. Anschließend wird die Testsubstanz entfernt, CellQuantiBlue Reagenz hinzugegeben und reinkubiert (2 Stunden). Das CellQuantiBlue Reagenz enthält den Farbstoff Resazurin, welcher von den intakten Zellen zu Resorufin verstoffwechselt wird.
3. Dann erfolgt die Fluoreszenzmessung im Mikrotiterplattenleser (Extinktion 544 nm, Emission 590 nm).

3.3.1.6 Neutralrottest an den humanen Zelllinien HaCaT, A549 und Jurkat mit vier ausgewählten Kohlenhydrat-basierten ILs

Am Biochemischen Institut der Universität Greifswald in der Arbeitsgruppe von Prof. Lalk wurden mit vier Kohlenhydrat-basierten ILs (**41**, **50**, **105**, **107**) ein weiterer Zellviabilitätstest durchgeführt und ausgewertet. Der Neutralrottest wurde in Anlehnung an das Protokoll des National Institute of Health (NIH) durchgeführt.^[98] Für den Neutralrottest sind drei Zelllinien verwendet worden, die immortalisierte humane Keratinozytenzelllinie HaCaT, die Adenocarcinomzelllinie A549 und die T-Zelllinie Jurkat. Die Stammlösungen der ILs wurden in DMSO hergestellt. Der Konzentrationsbereich der Verbindungen **41**, **50**, **105** und **107** lag zwischen 0,1 bis 50 µmol/L für diesen Test. Die Konzentration des Lösungsmittels DMSO lag bei allen getesteten Konzentrationen bei 0,1%. Als Positivkontrolle wurde Etoposid in einer Konzentration von 2 µmol/L mitgeführt. Die Versuche wurden in zwei unabhängigen Experimenten mit mehreren Parallelen durchgeführt. Stark vereinfacht wurde der Test wie folgt durchgeführt:

1. Die drei humanen Zelllinien werden jeweils in Gegenwart der Kohlenhydrat-basierten ILs auf einer Mikrotiterplatte bei 37 °C für drei Tage inkubiert.
2. Anschließend wird die Testsubstanz entfernt, Neutralrot-Lösung hinzugegeben und reinkubiert (2 Stunden). Dabei wird der Vitalfarbstoff Neutralrot von lebendigen Zellen aufgenommen.
3. Durch Zerstörung der Zellen wird das Neutralrot wieder freigesetzt und kann photometrisch mit einem Mikrotiterplattenleser bestimmt werden. (Extinktion 530 nm, Emission 645 nm)

3.3.1.7 Antimikrobielles Screening an Gram-positiven und Gram-negativen Bakterien mit vier ausgewählten Kohlenhydrat-basierten ILs

Zusätzlich zu dem Neutralrotest wurde am Biochemischen Institut der Universität Greifswald in der Arbeitsgruppe von Prof. Lalk wurden mit vier Kohlenhydrat-basierten ILs (**41, 50, 105, 107**) ein antimikrobielles Screening durchgeführt und ausgewertet. Dabei wurden die Gram-positiven Bakterien *Staphylococcus aureus* und *Bacillus subtilis* sowie die Gram-negativen Bakterien *Escherichia coli* und *Pseudomonas aeruginosa* untersucht. Die Grundlage für das im Folgenden beschriebene Testverfahren bildet die Diffusionsmethode zur mikrobiologischen Wertbestimmung von Antibiotika (Kapitel 2.7.2 des Europäischen Arzneibuches 2005),^[99] welche in variiert Form angewendet wurde. Alle Arbeitsschritte erfolgten unter aseptischen Arbeitsbedingungen.

Tabelle 7: Verwendete Testkeime.

	Testkeim	Stammnummer
Gram-positive	<i>Bacillus subtilis</i>	DSM 10 = ATCC 6051
Bakterien	<i>Staphylococcus aureus</i>	DSM 799 = ATCC 6538
Gram-negative	<i>Escherichia coli</i>	DSM 787 = ATCC 11229
Bakterien	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	DSM 1117 = ATCC 27853

Die Langzeitkultivierung der eingesetzten Testkeime erfolgte auf Müller-Hinton II Fertigagarplatten (BD 254081). Alle vier Wochen wurde eine Überimpfung der Keime auf frische Agarplatten durchgeführt, die bei 37 °C 24 Stunden lang inkubiert wurden. Die

Kultivierung von *Staphylococcus aureus* erfolgte auf selbst gefertigten Platten mit CASO Agar von Roth (X937).

Alle für den Test hergestellten Lösungen, Medien und Reagenzien wurden bis zum Zeitpunkt ihrer Verwendung bei 8 °C im Kühlschrank aufbewahrt.

Ansatz der Flüssigkulturen

Für das Screening wurden Flüssigkulturen der Testkeime hergestellt. Diese wurden in der Nährbouillon X929.1 der Firma Carl-Roth (Zusammensetzung: 3 g/L Fleischextrakt und 5 g/L Pepton aus Fleisch) angesetzt. Das Nährbouillongranulat wurde dafür in destilliertem Wasser (Konzentration 8 g/L) gelöst, aufgeköcht und bei 121 °C für 20 Minuten autoklaviert. Die Kultivierung von *Staphylococcus aureus* erfolgte in *Trypticase soy yeast extract Medium* (Trypticase Soja Bouillon 30.0 g, Hefeextrakt 3.0 g und destilliertes Wasser), das ebenfalls bei ca. 120 °C autoklaviert wurde.

Die Keime wurden wie folgt angesetzt:

<i>Unverdünnt:</i>	25 mL Nährbouillon + 1 Impföse Keime
<i>1. Verdünnung:</i>	25 mL Nährbouillon + 500 µL aus <i>Unverdünnt</i>
<i>2. Verdünnung:</i>	25 mL Nährbouillon + 500 µL aus <i>1. Verdünnung</i>

Die 2. Verdünnung der Testkeime wurde für 24 Stunden bei 37 °C und 125 rpm inkubiert (*Bacillus subtilis* bei 250 rpm). Die Zelldichte wurde mittels Photometer bei einer Wellenlänge von 600 nm überprüft.

Vorbereitung der Untersuchungs- und Referenzplättchen

Die autoklavierten Testplättchen (Durchmesser 6 mm) wurden mit 20 µL der vorher in sterilem Wasser hergestellten Untersuchungslösung aus den Verbindungen **41**, **50**, **105** und **107** durchfeuchtet. Auf diese Weise wurden Untersuchungsplättchen mit einer Beladung von 250 µg Testsubstanz pro Plättchen und 1 mg Testsubstanz pro Plättchen erhalten. Zur Negativkontrolle dienten Plättchen, die mit 20 µL sterilem Wasser durchfeuchtet wurden. Für die Positivkontrolle kamen Antibiotika zum Einsatz, die gegen den jeweilig eingesetzten Testkeim aktiv sind.

10 µg Ampicillin gegen *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* und *Escherichia coli*

10 µg Gentamycin gegen *Pseudomonas aeruginosa*

Alle präparierten Testplättchen wurden vor ihrer weiteren Verwendung über Nacht unter der Sterilbox getrocknet.

Durchführung

1. Von der jeweils 2. Verdünnung der Testkeime wurden 250 µL mit einem Spatel gleichmäßig auf einer Agarplatte ausgestrichen.
2. Danach wurden die bereits beschickten Untersuchungs- und Referenzplättchen aufgelegt (pro Verbindung jeweils drei) und bei 37 °C über einen Zeitraum von 24 Stunden inkubiert.
3. Die Auswertung des Testes erfolgte durch Vermessen der resultierenden Hemmhofdurchmesser. Die Angabe des Hemmhofdurchmessers erfolgte inklusive des Plättchendurchmessers von 6 mm.

3.3.1.8 Kristallisationsversuche auf Ballonkathetermaterial mit fünf ausgewählten Kohlenhydrat-basierten ILs

Fünf ausgewählte Kohlenhydrat-basierte ILs (**36**, **41**, **50**, **104** und **118**) wurden genutzt, um sie auf ihre Kristallisierbarkeit auf dem Ballonkathetermaterial Polyether-Block-Amid-Block-Copolymer (PEBAX®) zu untersuchen. Zusätzlich zu den reinen ILs wurden auch 1:1 (w/w) Mischungen aus IL und einem Wirkstoff geprüft. Da es sich bei dem Wirkstoff PTX um ein hochtoxisches und sehr teures Medikament handelt, ist als Alternative Fluorezcindiacetat (FAD) gewählt worden. Laut Erfahrung am IBMT in Warnemünde zeigt diese Substanz ein sehr ähnliches Verhalten bei Beschichtungs- und Freisetzungsversuchen wie PTX. Des Weiteren ist FAD deutlich weniger giftig und damit während des Versuchs leichter zu handhaben.

Ein Ziel bestand nun darin, eine Beladung des Kathetermaterials von 3 µg/mm² FAD zu erreichen. Dieses entspricht den Bedingungen von PTX-Beschichtungen von bereits getesteten Ballons.^{[100],[33]} Dafür wurden 4.73 mg jeder IL in 1 mL Methanol gelöst und eine Suspension von 4.73 mg FAD in 1 mL Methanol hergestellt. Im Anschluss sind 1:1 Mischungen von jeder IL und FAD hergestellt worden. Jeweils 25 µL der Mischungen und der reinen IL-Lösungen wurden mittels Pipettierverfahren auf Ballonkatheterstücke (5 mm lang, 5 mm Durchmesser), die auf einen Haltestab aufgesteckt waren, unter Drehen vorsichtig aufgebracht und getrocknet. Die Untersuchung der Beschichtungen erfolgte mit dem BX41 Mikroskop der Firma Olympus.

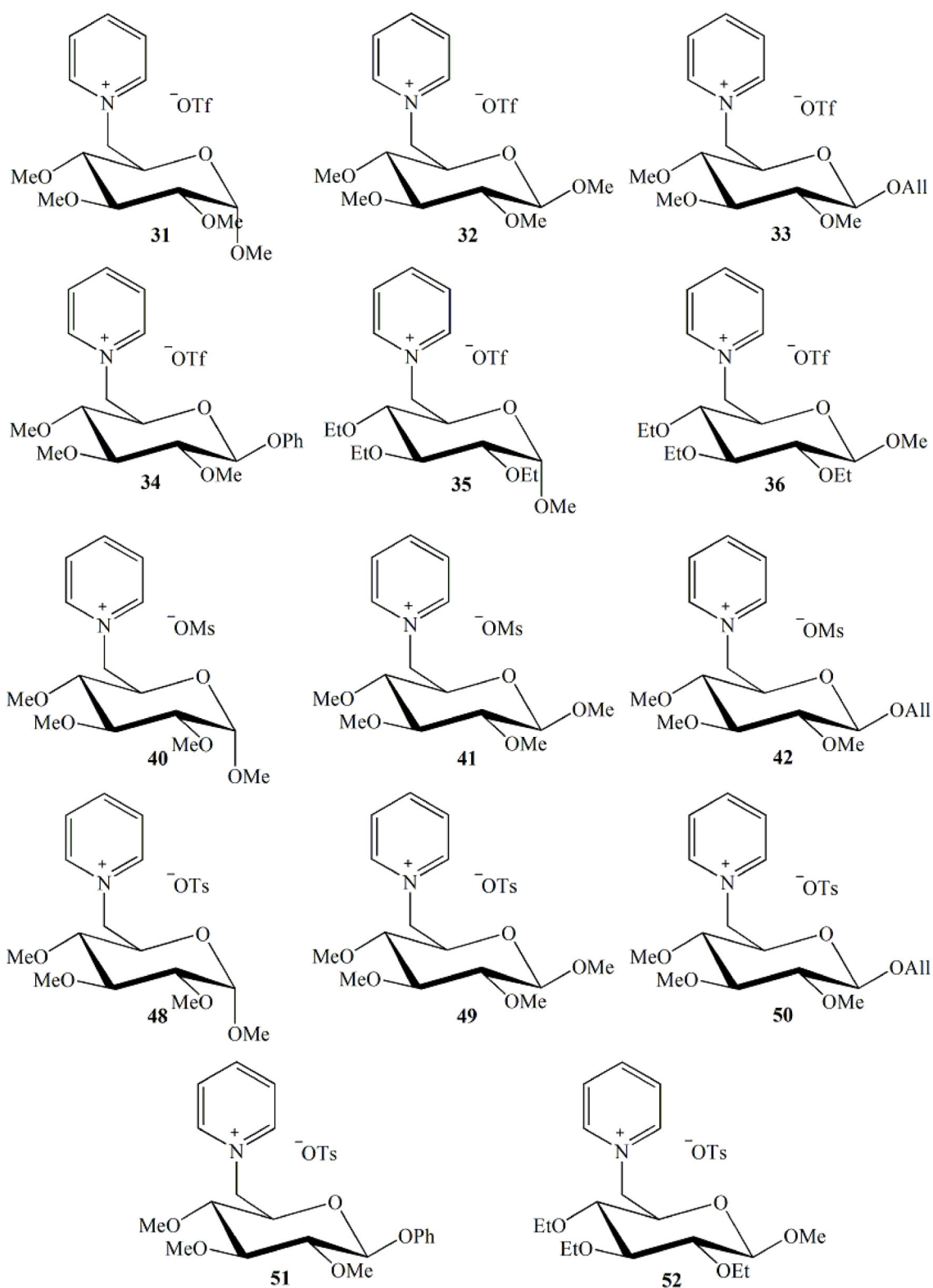


Abbildung 53: Übersicht über alle synthetisierten Glucose-basierten Salze.

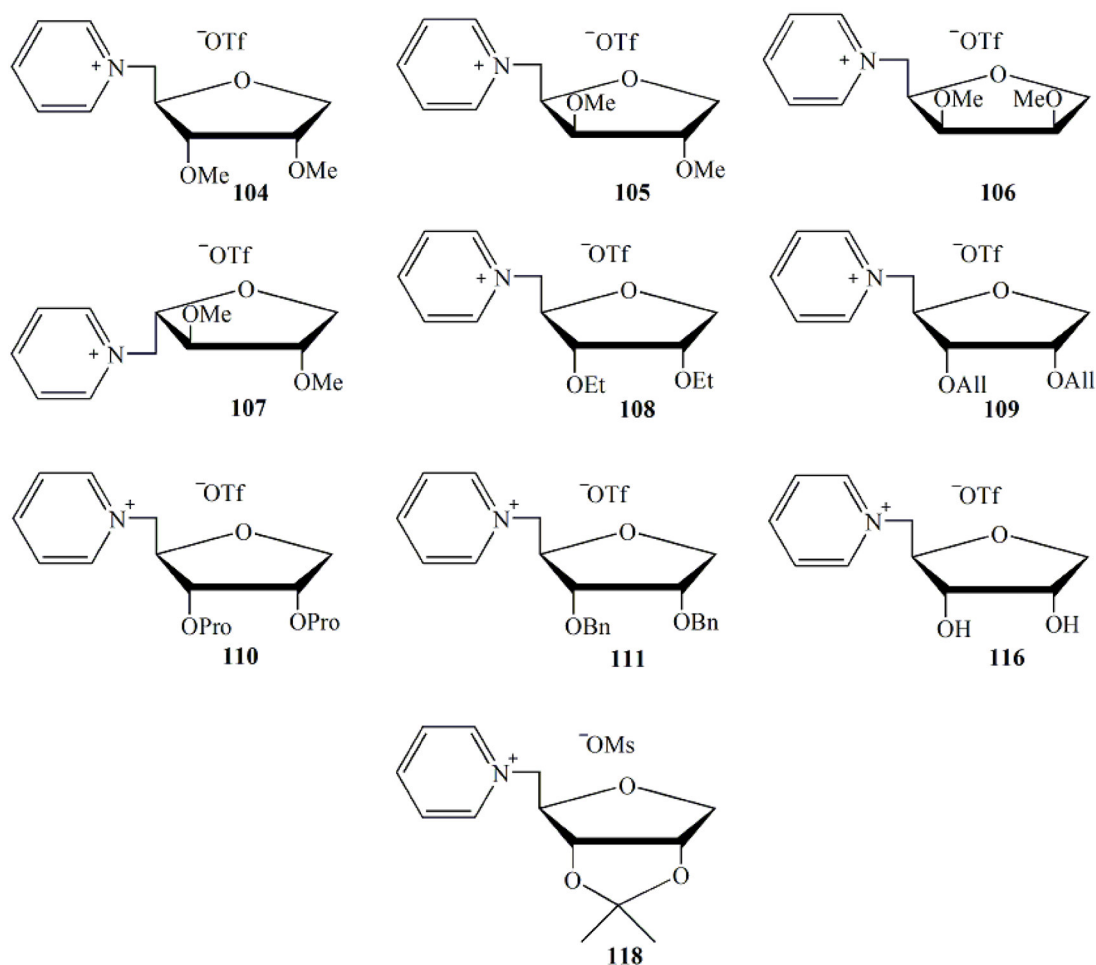


Abbildung 54: Übersicht über alle synthetisierten Pentose-basierten Salze.

3.3.2 Ergebnisse

3.3.2.1 Übersicht aller synthetisierten Salze und der Ergebnisse der thermischen Untersuchungen (TGA, DSC und Schmelzpunkt)

Die Schmelzpunkte der Salze geben Auskunft darüber, ob es sich um Ionische Flüssigkeiten im Sinne der Definition handelt. Diese müssen demzufolge unter 100 °C liegen. Die Verbindungen **31**, **32**, **33**, **35**, **41**, **42**, **48** und **52** erfüllen diese Bedingungen und können somit laut Definition als ILs bezeichnet werden. Bei den Glucose-basierten Salzen sind vier Verbindungen bei Raumtemperatur flüssig, wobei diese Flüssigkeiten sehr viskos sind. Die in der Kristallstruktur der Verbindung **34** vorliegenden ausgeprägten Wechselwirkungen zwischen den Kationen weisen auf einen hohen Schmelzpunkt hin. So haben die Phenylglycoside **34** und **51** Schmelzpunkte von über 160 °C,

Tabelle 8: Schmelzpunkte (mp) und Zersetzungspunkte (dp) der Glucose-basierten Salze.

Nr.	Kation	Anion	mp in °C	dp in °C
31	α MeGluMePy	OTf	95-100	242
32	β MeGluMePy	OTf	Flüssig bei RT	225
33	β AllGluMePy	OTf	66-70	205
34	β PhGluMePy	OTf	164-168	225
35	α MeGluEtPy	OTf	Flüssig bei RT	227
36	β MeGluEtPy	OTf	118-120	215
40	α MeGluMePy	OMs	122-126	242
41	β MeGluMePy	OMs	60-63	250
42	β AllGluMePy	OMs	Flüssig bei RT	248
48	α MeGluMePy	OTs	96-101	242
49	β MeGluMePy	OTs	135-138	242
50	β AllGluMePy	OTs	103-106	250
51	β PhGluMePy	OTs	163-165	223
52	β MeGluEtPy	OTs	Flüssig bei RT	243

wobei kein Einfluss des Triflat- und Tosyl-Anions zu erkennen ist. Im Gegensatz dazu wird bei den drei Anionen-Kombinationen des Kations β MeGluMePy ein Anstieg der Schmelzpunkte in der Reihe OTf<OMs<OTs beobachtet. Bei den α -Methyl- und Allyl-Verbindungen war dieser Trend nicht feststellbar. Der Einfluss der Methyl- und Ethylether-Strukturen auf die Schmelzpunkte ist nicht eindeutig zu belegen. Vergleicht man die β -Methylglycosid **32** (Methylether) und **36** (Ethylether), die beide Triflat als Gegenion besitzen, lässt sich bei **36** ein Schmelzpunkt von ca. 119 °C bestimmen, während **32** bei Raumtemperatur flüssig ist. Ganz anders ist es bei den α -Methylglycosiden **31** (Methylether) und **35** (Ethylether). Hier drehen sich die Verhältnisse um. **35** ist bei Raumtemperatur flüssig während **31** einen Schmelzpunkt von ca. 100 °C aufweist.

Bei den β -Triflat-Verbindungen **32**, **33** und **34** lässt sich ein Anstieg der Schmelzpunkte vom Methyl- über das Allyl- zum Phenylglycosid erkennen, bei den Mesyl- und Tosyl-Verbindungen wird dieser Trend nicht beobachtet. Diese Interpretation der Daten ist mit aller Vorsicht zu betrachten, da die Datenmenge verhältnismäßig klein ist.

Tabelle 9: Schmelzpunkte (mp) und Zersetzungspunkte (dp) der Pentose-basierten Salze.

Nr.	Kation	Anion	mp in °C	dp in °C
104	redRibMePy	OTf	48-51	345
105	redXylMePy	OTf	32-36	345
106	redLyxMePy	OTf	Flüssig bei RT	325
107	redAraMePy	OTf	Flüssig bei RT	340
108	redRibEtPy	OTf	Flüssig bei RT	316
109	redRibAlIPy	OTf	Flüssig bei RT	301
110	redRibProPy	OTf	Flüssig bei RT	235
111	redRibBnPy	OTf	Flüssig bei RT	308
116	redRibOHPy	OTf	Flüssig bei RT	297
118	redRibIsoPy	OMs	92-94	296

Die Pentose-basierten Salze sind zum Großteil bei Raumtemperatur flüssig und weisen eine wesentlich geringere Viskosität auf als die Glucose-basierten ILs **32**, **35**, **42** und **52**. Die ILs **104** und **105** besitzen niedrige Schmelzpunkte zwischen 30 und 50 °C. Nur die Isopropyliden-Verbindung **118** besitzt mit über 90 °C im Vergleich zu den anderen Pentose-basierten ILs einen verhältnismäßig hohen Schmelzpunkt. Durch das zyklische Ketal ist die Bewegungsfreiheit des Fünfringes stark eingeschränkt, wodurch es offensichtlich im Kristall zu stärkeren Wechselwirkungen kommt (Abbildung 51).

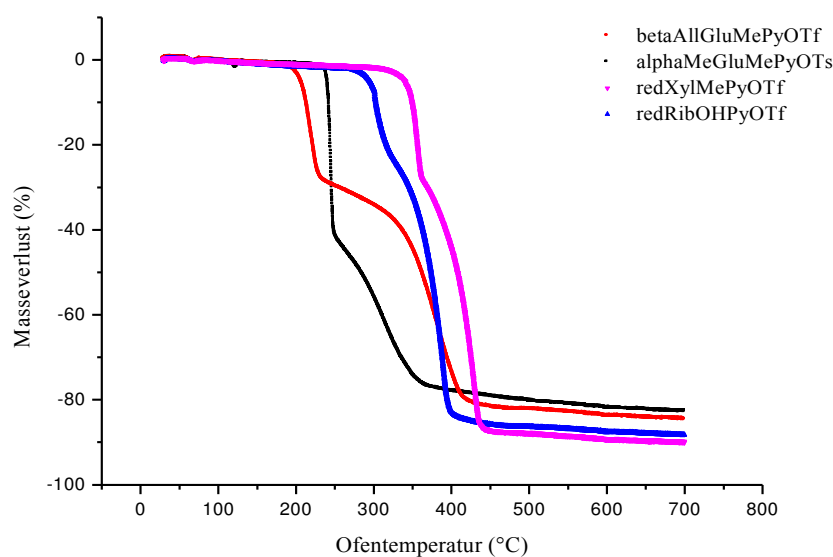


Abbildung 55: TG-Kurve von 4 verschiedene Kohlenhydrat-basierten Salze; Temperaturprogramm: 25 °C bis 700 °C mit einer Heizrate von 5 K/Min. unter Argon-Atmosphäre.

Um die Kohlenhydrat-basierten Salze weiter zu charakterisieren, wurde der Zersetzungspunkt (dp) mittels Thermogravimetrischer Analyse (TGA) ermittelt (Tabelle 8 und Tabelle 9). Bei der TGA handelt es sich um eine Analysemethode, bei der die thermischen Eigenschaften von Materialien mittels Massenänderungen in Abhängigkeit von der Temperatur ermittelt werden. Ein Massenverlust der Probe kann durch physikalische Prozesse, wie Verdampfen, Sublimieren, durch Zerfall der Probe in flüchtige Produkte oder durch Reduktion verursacht werden. Eine Gewichtszunahme der Probe kann durch Oxidation erfolgen. Eine Oxidation der Probe wird durch den Einsatz von Schutzgas (Stickstoff oder Argon) während der Messung verhindert.^[101] Die TG-Messungen der synthetisierten Salze wurden daher unter Argon-Atmosphäre durchgeführt. Der typische Verlauf von den TG-Kurven ist in Abbildung 55 dargestellt. Die Glucose-basierten Salze besitzen Zersetzungspunkte zwischen 205 °C und 250 °C, wobei keine Trends bezüglich der Anionen oder des Aufbaues der Kationen auszumachen sind. Die Zersetzungspunkte der Pentose-basierten ILs liegen wie erwartet höher als die der Glucose-basierten. Die Erklärung hierfür ist, dass es sich bei den Glucosederivaten um zyklische Acetale handelt, während die Pentose-Abkömmlinge zyklische Ether darstellen. Letztere sind in der Regel deutlich stabiler. Als thermisch besonders stabil zeigen sich redRibMePyOTf (**104**), redXylMePyOTf (**105**) und redAraMePyOTf (**107**) mit einer Zersetzungstemperatur von über 340 °C. In der Reihe der Methylether-Verbindungen besitzt redLyxMePyOTf (**106**) den niedrigsten Zersetzungspunkt mit 325 °C. Bei der Verlängerung der Ether-Strukturen in der Reihe Methyl, Ethyl und Propyl wurde eine deutliche Abnahme der thermischen Stabilität von 345 °C über 316 °C zu 235 °C beobachtet.

Die ermittelten Zersetzungspunkte der von uns synthetisierten Salze stimmen gut mit den von *Russo et al.* ermittelten Daten seiner Kohlenhydrat-basierten Salzen (Abbildung 12), die ebenfalls zwischen 210 °C bis 300 °C liegen überein.^[51]

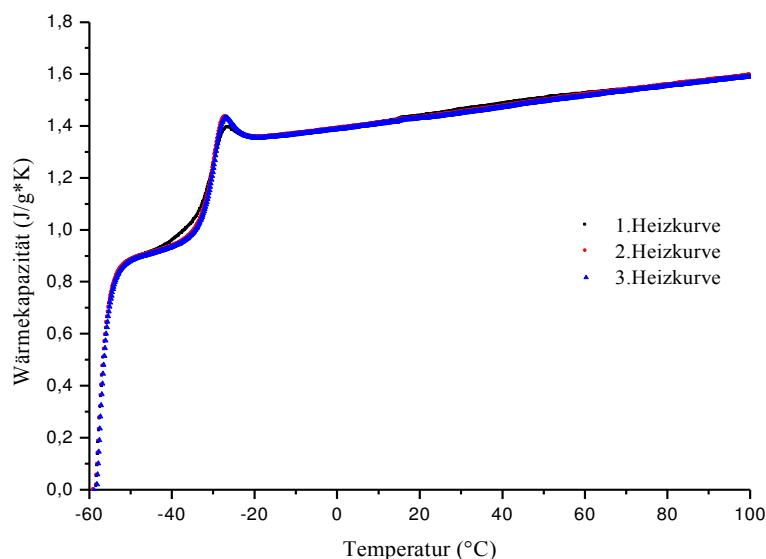


Abbildung 56: Verlauf der drei Heizkurven der DSC-Messung von redAraMePyOTf; Temperaturprogramm: -60 °C bis 100 °C mit einer Heizrate von 10 K/min.

Zur weiteren Charakterisierung der Pentose-basierten ILs wurden am Physikalischen Institut der Universität Rostock in der Arbeitsgruppe von Prof. Schick von sieben ILs eine DSC-Messung angefertigt. Die Dynamische Differenzkalorimetrie (englisch: Differential Scanning Calorimetry DSC) gehört wie auch die TGA zu den Methoden der thermischen Analyse. Im Rahmen eines Temperaturprogramms wird bei diesem Verfahren die aufgenommene und abgegebene Wärmemenge einer Probe gemessen. Dabei können exotherme und endotherme Umwandlungen der Probe beobachtet werden, wie z.B. Kristallisation, Verdampfen, Zersetzung und Glasübergänge. Aus dem Wärmefluss lässt sich die Wärmekapazität eines Stoffes direkt ermitteln.^[102]

Im Falle der Pentose-basierten ILs ist die Bestimmung des jeweiligen Glasüberganges zur weiteren Charakterisierung interessant, um so Informationen zum Einfluss der unterschiedlichen Konfigurationen und zum Einfluss der unterschiedlichen Alkylether-Strukturen zu erhalten. Bei der Glasübergangstemperatur handelt es sich um die Temperatur, bei der ein amorpher nichtkristalliner Feststoff in den flüssigen Zustand übergeht.^[102] Ein solcher Übergang ist im Verlauf der drei Heizkurven von redAraMePyOTf (**107**, Abbildung 56) dargestellt, ähnliche Kurvenverläufe wiesen die Verbindungen **108**, **110** und **116** auf. Im Fall von redRibMePyOTf (**104**) und redXylMePyOTf (**105**) musste während des ersten Aufheizens der Probe zunächst die vorliegenden Kristalle geschmolzen werden und so konnte erst im 2. und 3. Aufheizen der Glasübergang beobachtet werden. Bei der IL redLyxMePyOTf (**106**) wurden kurz nach dem Glasübergang zusätzliche exo- und

endotherme Übergänge detektiert (Abbildung 57). Diese können auf Kristallisations- und Schmelzprozesse sowie auf flüssigkristalline Übergänge hinweisen.

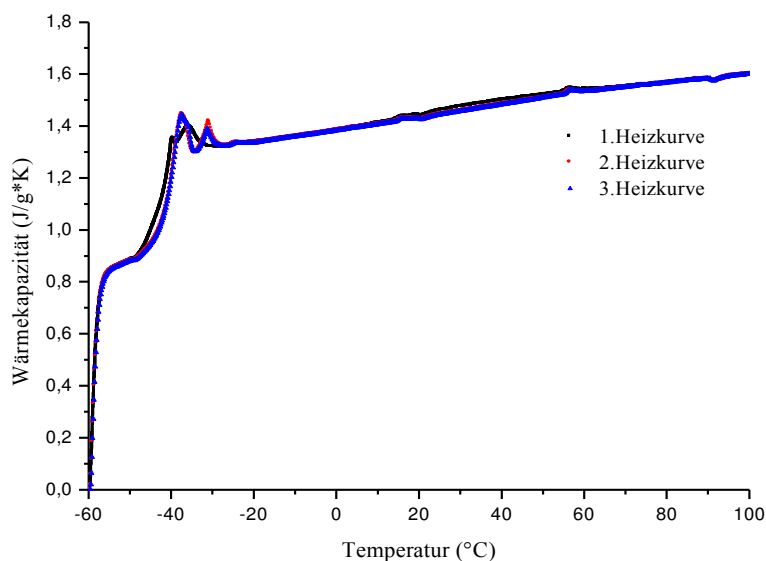


Abbildung 57: Verlauf der drei Heizkurven der DSC-Messung von redLyxMePyOTf; Temperaturprogramm: -60 °C bis 100 °C mit einer Heizrate von 10 K/Min.

Tabelle 10: Zusammenstellung der Glasübergangstemperaturen (T_g).

Nr.	Kation	Anion	T _g in °C
104	redRibMePy	OTf	-18
105	redXylMePy	OTf	-28
106	redLyxMePy	OTf	-41
107	redAraMePy	OTf	-38
108	redRibEtPy	OTf	-26
110	redRibProPy	OTf	-27
116	redRibOHPy	OTf	-30

Die niedrigste Glasübergangstemperatur zeigt mit -41 °C redLyxMePyOTf (**106**). Bei den Methylether-Verbindungen steigt diese dann in der Reihe redLyxMePyOTf (**106**) < redAraMePyOTf (**107**) < redXylMePyOTf (**105**) < redRibMePyOTf (**104**) auf -18 °C an. Hier kann ein deutlicher Einfluss der Konfiguration der einzelnen Verbindungen erkannt werden. Eine Verlängerung der Alkylether-Strukturen an der reduzierten Ribose zu den Verbindungen **108** und **110** zeigt einer Erniedrigung von T_g auf -26 °C bzw. -27 °C, wobei zwischen den

Verbindungen **108** und **110** nur ein sehr geringer Unterschied bezüglich der Glasübergangstemperatur besteht. Auch die IL **116** mit freien OH-Gruppen weist eine niedrigere Glasübergangstemperatur gegenüber Verbindung **104** auf.

Als besonders geeignete Salze für eine Beschichtung von Ballonkathetern wurden die ILs redRibMePyOTf (**104**, mp: 48-51 °C), β MeGluMePyOMs (**41**, 60-63 °C) und β AllGluMePyOTf (**33**, 66-70 °C) angesehen, da ihre Schmelzpunkte gut zu den vorgegebenen Kriterien passen. Anzumerken ist aber, dass die Verbindung β AllGluMePyOTf (**33**) sehr schwer zu kristallisieren ist.

3.3.2.2 Ergebnisse der Untersuchung auf Säure- und Basestabilität

Die Frage der Stabilität der Kohlenhydrat-basierten Salze gegen saure und basische Bedingungen wurde auf einer Konferenz im Rhamen zu einer Posterpräsentation diskutiert [IMSAT-12; 14.-17.09.2015; Goslar]. Es wurde ein einfaches Testverfahren gewählt, um auf diese Frage eine Antwort geben zu können. Um die synthetisierten Salze exemplarisch zu prüfen, wurden drei Salze gewählt β MeGluMePyOTf (**32**), α MeGluEtPyOTf (**35**) und redRibMePyOTf (**104**) und jeweils in NaOH-Lösung (0.1 mol/L) und HCl-Lösung (0.1 mol/L) gelöst. Beim Lösen aller drei Salze in der NaOH-Lösung konnte jeweils eine kurze Rosafärbung der Lösung beobachtet werden, bevor diese in einen leicht gelblichen Farbton umschlug. Diese Färbung blieb über die 24 stündige Untersuchungsphase in Natronlauge erhalten. Nach der Neutralisation mit Salzsäure verschwand die Färbung vollständig. Bei der Lösung der Salze in der HCl-Lösung wurde eine farblose Lösung erhalten, die sich auch nach 24 Stunden farblich nicht veränderte.

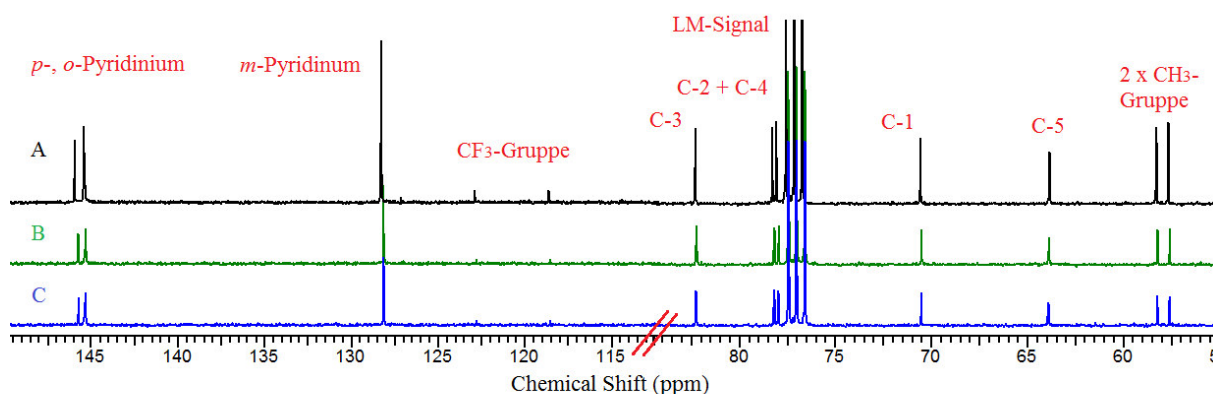


Abbildung 58: ^{13}C -NMR-Spektrum von redRibMePyOTf in deuteriertem Chloroform ; A: unbehandelt; B: nach 24 stündiger Salzsäure-Einwirkung; C: nach 24 stündiger Natronlauge-Einwirkung.

Nach der Neutralisation und Trocknung der Proben wurden diese in deuterierten Chloroform gelöst und mittels NMR-Messungen untersucht. Dabei wurde im ^{13}C - und ^1H -Spektrum keine Zersetzung festgestellt, wobei die moderne NMR-Technik Verunreinigungen von unter 1% detektieren kann.^[103] Als Verunreinigung ist in den ^1H -Spektren der unbehandelten Proben ist bei ca. 1.62 ppm eine Verunreinigung von Wasser zu sehen. Bei den Behandelten Proben verschiebt dieser sich auf ca. 1.95 ppm. Dies kann daran liegen, dass in der Probe noch Spuren von Säure bzw. Base enthalten war. Da keine weiteren zusätzlichen Signale in den Spektren auftraten lag es nahe, dass die beiden Glucose-basierten, wie auch die eine Ribose-basierte ILs, unter der Einwirkung von Salzsäure (pH-Wert 1), wie auch unter der Einwirkung von Natronlauge (pH-Wert 14) über 24 Stunden stabil bleiben.

3.3.2.3 Ergebnisse der Toxizitätstests

Da Ionische Flüssigkeiten (ILs) für Anwendungen auf ganz unterschiedlichen Gebieten interessant sein können, tritt auch die Frage nach ihrer Giftigkeit und Umweltverträglichkeit immer mehr in den Fokus. ILs besitzen einen äußerst niedrigen Dampfdruck, der eine Verschmutzung der Luft als sehr unwahrscheinlich erwarten lässt. Jedoch zeigen viele ILs eine gute Löslichkeit in Wasser und könnten eine potentielle Gefahr für Wasserorganismen und Pflanzen sein, falls sie in die Umwelt gelangen. Auch ihre antibakterielle, cytotoxische Aktivität und ihre Wirkung auf Pilze sowie Enzyme bestimmen ihre Umweltverträglichkeit. Ihre ionischen Strukturen können prinzipiell mit Biomembranen, Ionenkanälen und anderen den Elektrolythaushalt regulierenden Einheiten lebender Organismen in Wechselwirkung treten. Um die Toxizität einer Substanz vollständig zu erfassen, sind Tests mit verschiedenen Organismen nötig, da einzelne Organismen auf Toxine ganz unterschiedlich ansprechen. Aus diesem Grund sind Ergebnisse, welche mit unterschiedlichen Organismen, Zelllinien und -typen, ermittelt wurden, nicht mit einander vergleichbar.^{[104],[105],[106],[107]}

Bei vielen Studien stand die Frage im Mittelpunkt, welcher Teil der IL, der kationische oder der anionische, für die Giftigkeit verantwortlich ist. Dabei wurde festgestellt, dass das toxische Verhalten einer IL stärker vom Kation als vom Anion abhängt.^{[106],[107],[108]}

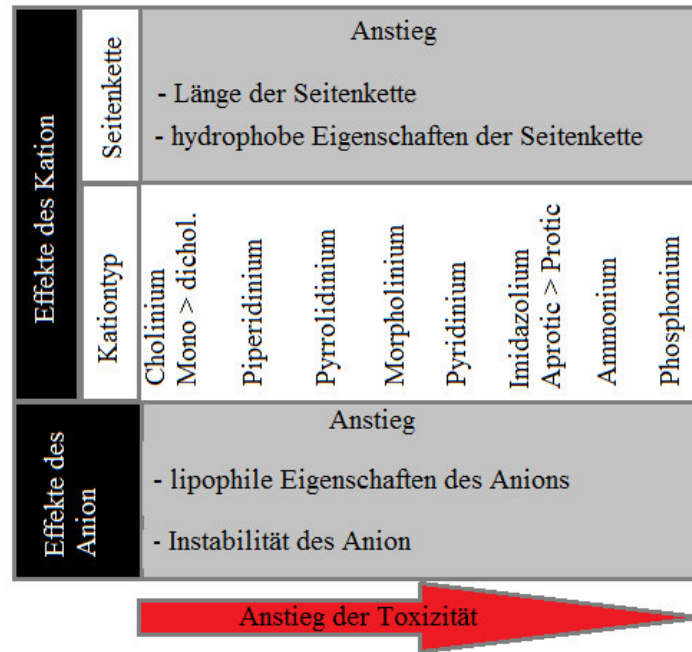


Abbildung 59: Effekte von strukturellen Modifikationen auf die Toxizität von ILs.^[107]

Eine portugisische Arbeitsgruppe untersuchte z.B. die Toxizität von ILs gegen Salinenkrebse (*Artemia selina*) und menschlichen Epithelzellen eines Gebärmutterkrebses (HeLa-Zellstamm). Dabei wurde festgestellt, dass Cholin-basierte ILs weniger toxisch sind als Pyridinium- und Imidazolium-basierte.^[109] Die Art der Seitenkette einer IL hat einen ausgeprägten Effekt auf ihre Toxizität. Das liegt daran, dass die Giftigkeit stark von der Lipophilie der IL abhängig ist und diese wird wiederum von der Länge der Seitenkette und daran gebundenen funktionellen Gruppen bestimmt.^{[110],[111]} Ist die Toxizität des Kations vernachlässigbar, so tritt die des Anions in den Vordergrund. Dabei spielt die Stabilität und die Lipophilie des Anions die größte Rolle. Insbesondere fluorierte Anionen, wie $[\text{BF}_4]^-$, $[\text{PF}_6]^-$, und $[\text{SbF}_6]^-$, zeigten oft eine erhöhte Giftigkeit im Vergleich zu anderen Anionen.^{[107],[112],[113]} So konnte *Cho et al.* zeigen, dass $[\text{C}_4\text{mim}][\text{SbF}_6]$ und $[\text{C}_4\text{mim}][\text{PF}_6]$ die Wachstumsrate von Algen (*S.capricornutum*) wesentlich stärker hemmt als die entsprechenden Bromid- und Chlorid-ILs. Die Kalium- und Natriumsalze dieser Anionen verringern das Algenwachstum im vergleichbaren Maß.^[113]

Dr. Florian Stein hat für seine Dissertation mehrere unterschiedliche ILs am IBMT in Warnemünde einem Proliferations- und einem Viabilitätstest an Mausfibroblasten L929 unterziehen lassen und konnte so die oben aufgeführten Trends für die Giftigkeit von ILs bestätigen. Die von ihm erzielten Ergebnisse werden als Basis genutzt, um die Ergebnisse der

Toxizitätsuntersuchungen der synthetisierten Kohlenhydrate-basierten Salze entsprechend einzuordnen. Da die Tests mit der gleichen Zelllinie und dem selben Testverfahren durchgeführt wurden, sind die Ergebnisse sehr gut miteinander vergleichbar.^[39]

Viabilitäts- und Proliferationstests

Es wurden zwei unterschiedliche Tests an Mausfibroblasten mit einer Auswahl der synthetisierten Kohlenhydrat-basierten Salze durchgeführt, ein Proliferations- und ein Viabilitätstest.

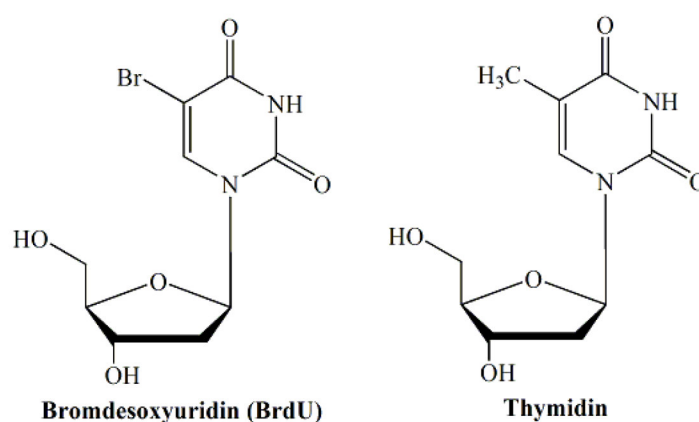


Abbildung 60: Bromdesoxyuridin und Thymidin.

Dabei handelt es sich bei der Proliferation um die Fähigkeit der Zelle zu wachsen und sich zu teilen und bei der Zellviabilität um den Anteil lebender Zelle an einer Population. Dafür wurde für beide Tests von jedem Salz eine Verdünnungsreihe in Kulturmedium angefertigt. Dann wurden die Mausfibroblasten mit diesen Lösungen inkubiert und im Anschluss mit den entsprechenden Testverfahren untersucht.

Bei dem genutzten Immunassay für die Quantifizierung der Proliferation, dem *Cell Proliferation ELISA* von Roche, wird die Fähigkeit der Zelle zur DNS-Synthese geprüft. Dafür wird der Zelle Bromdesoxyuridin (BrdU) statt Thymidin für die DNS-Synthese zur Verfügung gestellt. Das in der frisch synthetisierten DNS eingebaute BrdU kann nun einen anti-BrdU-Peroxidase Antikörpern binden. Der nächste Schritt besteht in der Zugabe einer Substratlösung aus Luminol, 4-Iodphenol und Wasserstoffperoxid zu den Zellen. Die an die DNS gebundene Peroxidase katalysiert die Oxidation des Luminols durch Wasserstoffperoxid, die unter Emission von bläulichem Licht abläuft. Auf diese Weise kann mittels einfacher Messung der Chemielumineszenz die Zahl der Zellen ermittelt werden, die

nach der Inkubation mit den Kohlenhydrat-basierten Salzen noch zur Zellteilung befähigt waren.^[97] Die ermittelten Zellzahlen und deren dazugehörigen Mittelwerte und Standardabweichungen sind im Anhang tabellarisch aufgeführt.

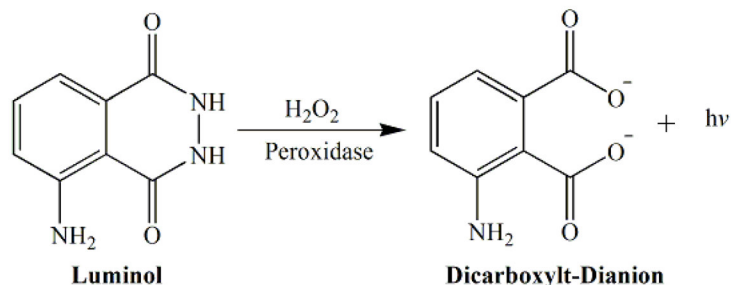


Abbildung 61: Oxidation von Luminol.

Aus den Ergebnissen des Proliferationstests wurde der sogenannte EC50-Wert berechnet. Bei dem EC50-Wert handelt es sich um die effektive Konzentration einer Substanz im Kulturmedium, bei der 50% einer Versuchspopulation eine andere definierte Wirkung als den Tod zeigt. In unserem Fall ist die Wirkung der Kohlenhydrat-basierten Salze auf die Fähigkeit der Zelle zur DNS-Synthese geprüft worden. Ermittelt wurde der EC50-Wert aus dem Diagramm relativer Proliferation im Bezug zur Konzentration der Kohlenhydrat-basierten Salze.

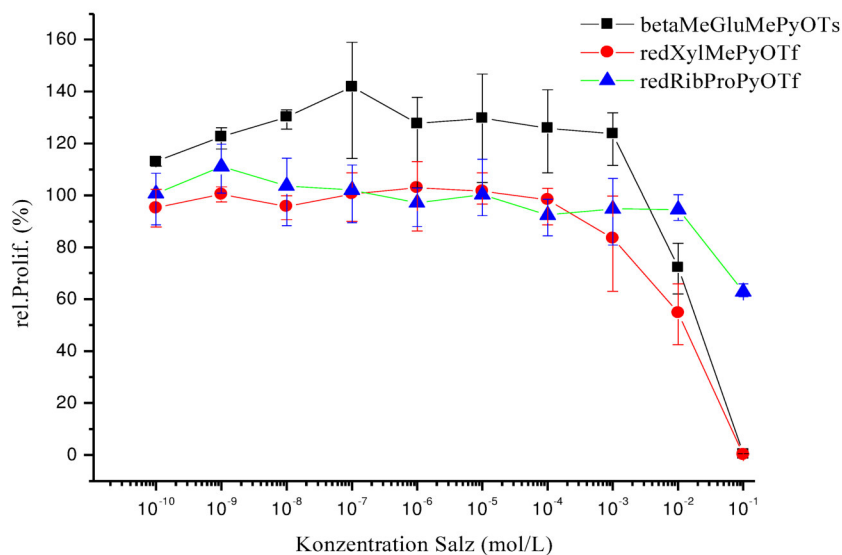


Abbildung 62: Beispiele für die relative Zellproliferation bei drei verschiedenen Kohlenhydrat-basierten Salzen.

Das in manchen Fällen die relative Proliferation bei niedrigen Konzentrationen der Salze Werte von über 100% annimmt, ist laut Aussage des IBMT der Arbeit mit lebenden Zellen geschuldet. Es ist kein Hinweis darauf, dass die Salze die Zellteilung fördern könnten.

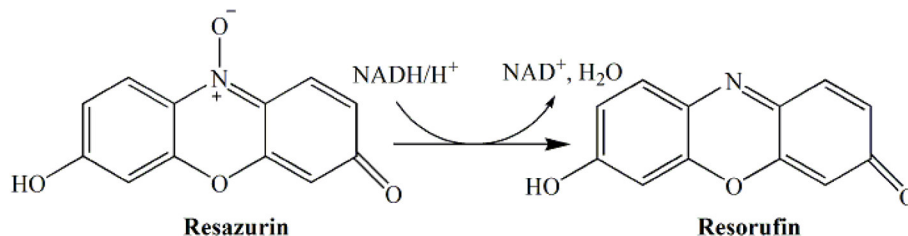


Abbildung 63: Reduktion von Resazurin zu Resorufin.

Die Zellviabilität wurde mit Hilfe des *CellQuant-Blue Cell Viability Assay* von *Bio Assay Systems* getestet. Dieser Test beruht auf der Fähigkeit lebender Zellen den Redoxfarbstoff Resazurin zu dem fluoreszierenden Resorufin zu metabolisieren. Nun kann durch einfache Messung der Fluoreszenz die Zahl der Mausfibroblasten ermittelt werden, die nach der Behandlung mit den Kohlenhydrat-basierten Salzen, einen intakten Metabolismus besitzen.^[96] Auch hier sind die tabellarischen Ergebnisse im Anhang vorhanden.

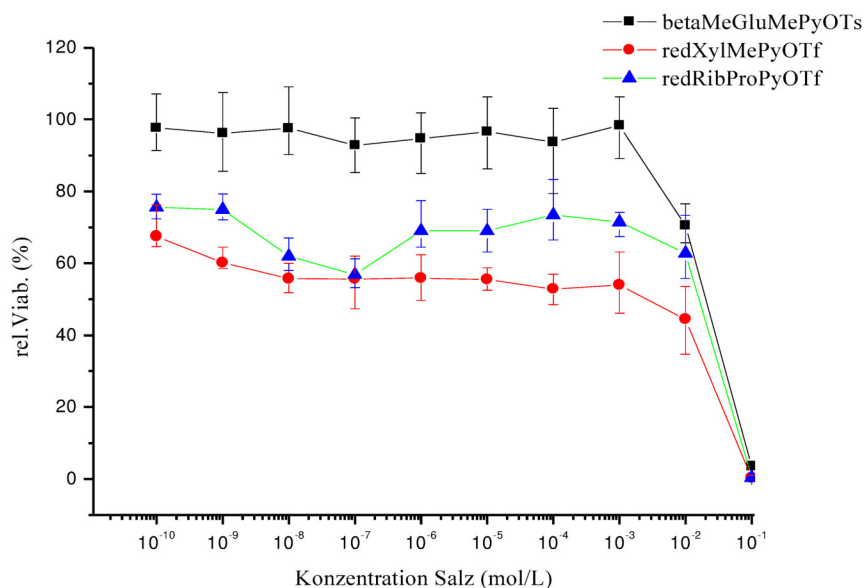


Abbildung 64: Beispiele für die relative Zellviabilität bei drei verschiedenen Kohlenhydrat-basierten Salzen.

Tabelle 11: Ergebnisse der Viabilitäts- und Proliferationstests mit Mausfibroblasten L929.

Nr.	Kation	Anion	EC50 (Prol.) [mmol/L]	LC50 (Viabi.) [mmol/L]
31	α MeGluMePy	OTf	49.88	39.65
32	β MeGluMePy	OTf	41.73	48.52
33	β AllGluMePy	OTf	36.40	41.51
36	β MeGluEtPy	OTf	38.30	37.30
41	β MeGluMePy	OMs	57.60	53.44
49	β MeGluMePy	OTs	51.49	45.52
104	redRibMePy	OTf	46.40	40.47
105	redXylMePy	OTf	38.65	4.10
106	redLyxMePy	OTf	25.19	33.54
107	redAraMePy	OTf	40.37	38.90
110	redRibProPy	OTf	136.62	29.78
116	redRibOHPy	OTf	54.80	45.24
	Natrium	Cl	51.85	n.g.

Aus den Ergebnissen des Viabilitätstests wurde der LC50-Wert ermittelt. Bei dem LC50-Wert handelt es sich um die letale Konzentration einer Substanz im Kulturmedium, bei der 50% der Versuchspopulation stirbt. Ermittelt wurde der LC50-Wert aus dem Diagramm der relativen Viabilität im Bezug auf die Konzentration des jeweiligen Kohlenhydrat-basierten Salzes.

Bei dem Verlauf des Graphen zur relativen Viabilität zeigte redXylMePyOTf (**105**) bei niedrigen Konzentrationen durchgehend Werte von um die 60%. Dies ist wahrscheinlich nicht auf die Wirkung der IL zurückzuführen sondern besitzt wahrscheinlch eine andere Ursache. Dies wird deutlicher, wenn man den LC50-Wert von 4.10 mmol/L mit dem EC50-Wert von 38.65 mmol/L vergleicht. Hier liegt der LC50-Wert weit unter dem EC50-Wert. Die für die Verbindungen **105** und **110** ermittelte LC50 bzw. EC50 sind mit Vorsicht zu bewerten. Bei Betrachtung des dazugehörigen Graphen der Verbindung **110** fällt auf, dass bei diesem Salz auch bei der höchsten Konzentration kein vollständiger Zelltod zu beobachten war. Die EC50- und LC50-Werte der übrigen Salze liegen alle in einem ähnlichen Bereich. Es fällt auch auf, dass nicht durchgehend niedrigere Werte bei dem Proliferationstest ermittelt wurden. Zum Teil liegt der LC50-Wert höher als der EC50-Wert, welches bedeuten würde, dass der Zelltod bei niedrigeren Dosen eintritt als ein negativer Einfluss auf die DNS-Synthese und damit auf

die Zellteilung. Dieser Widerspruch ist höchst wahrscheinlich den beiden unterschiedlichen Testverfahren geschuldet. Es ist auch kein größerer Unterschied zwischen den Glucose-basierten Salzen und den Pentose-basierten ILs zu erkennen. Des Weiteren wurde der Proliferationstest auch mit Natriumchlorid durchgeführt. Im Vergleich zeigen die Kohlenhydrat-basierte Salze einen ähnlichen Einfluss auf die DNS-Synthese der Mausfibroblasten wie Natriumchlorid.

Tabelle 12: Toxizität von Imidazolium-basierten ILs aus der Dissertation von Dr. Stein.

Kation	Anion	EC50 (Prol.)	LC50 (Viabi)
		[mmol/L]	[mmol/L]
C₂mim	BF ₄	4.00	4.50
C₂mim	NO ₃	15.80	6.31
C₄mim	Cl	10.00	4.50
C₄mim	PF ₆	7.0	3.10
C₅mim	PF ₆	2.5	1.26
C₁₀mim	Cl	0.035	0.030

Vergleicht man die Daten der Tabelle 11 und der Tabelle 12 miteinander, so weisen die Kohlenhydrat-basierten Salze im Vergleich zu den Imidazolium-basierten ILs deutlich bessere EC50- und LC50-Werte auf. Dies ist ein deutlicher Hinweis darauf, dass die Kohlenhydrat-basierten Salze eine wesentlich geringere Toxizität besitzen. Bei der Auswahl der Imidazolium-basierten ILs ist sehr gut der Einfluss des jeweiligen Anions zu erkennen. Ein solcher Trend wurde bei den Triflat-, Mesyl- oder Tosyl-Anionen bei den Kohlenhydrat-basierten Salzen nicht ausgemacht. Des Weiteren sieht man hier sehr deutlich den Einfluss der Länge der Alkyl-Seitenkette auf die Toxizität. Umso länger diese ist, umso toxischer ist die IL. Bei den Kohlenhydrat-basierten Salzen ist der Zucker die Seitenkette am Pyridin. Hier scheint die große Anzahl der kurzen Ester-Gruppen und die damit einhergehende Hydrophilie einen einschränkenden Effekt auf die Zelltoxizität zu besitzen.

Tabelle 13: Toxizität von Phosphonium-basierten, Aminosäure-basierten, Cholin-basierten ILs und Cetylpyrsal aus der Dissertation von Dr. Stein.

Kation	Anion	EC50 (Prol.) [mmol/L]	LC50 (Viabi) [mmol/L]
P₄₄₄₄	Pro	0.575	0.575
P₄₄₄₄	Val	0.775	0.600
P₄₄₄₄	Leu	0.725	0.425
GlyC₁	NO ₃	35.00	33.00
AlaC₁	NO ₃	20.00	35.00
Cholin	NTf ₂	25.1	15.8
Cetylpyridinium	Salicylat	0.038	0.027

Im Vergleich zu den sehr toxischen Phosphonium-basierten ILs und Cetylpyrsal (Cetylpyridiniumsalicylat) zeigen die Kohlenhydrat-basierten ILs eine sehr geringe Giftigkeit. Diese ist vergleichbar mit den ILs, die als Kation eine Aminosäure oder Cholin besitzen. Darüber hinaus kann die Zelltoxizität ab einer bestimmten Konzentration der Kohlenhydrat-basierten ILs in der Nährstofflösung aus dem erhöhten osmotischen Druck auf die Zellen resultieren.^[114]

Um die geringe Zelltoxizität zu bestätigen, wurden an der Universität Greifswald am Biochemischen Institut in der Arbeitsgruppe von Prof. Lalk ein weiterer Viabilitätstest mit den Verbindungen β MeGluMePyOMs (**41**), β AllGluMePyOTs (**50**), redXylMePyOTf (**105**) und redAraMePyOTf (**107**) durchgeführt. Dafür wurden drei verschiedene Zelllinien verwendet, die immortalisierte humane Keratinozytenzelllinie HaCaT, die Adenocarcinomzelllinie A549 und die T-Zelllinie Jurkat. Der genutzte Neutralrottest wurde in Anlehnung an das Protokoll des National Institute of Health (NIH) durchgeführt. Dabei wird der wasserlösliche Vitalfarbstoff Neutralrot (3-Methyl-3-amino-7-dimethylaminophenazin) von lebendigen Zellen in die Lysosomen aufgenommen und wegen des dort herrschenden sauren Milieus protoniert. Die Zelle wirkt so als Ionenfalle, wodurch der protonierte Farbstoff nicht mehr aus ihr hinaus diffundieren kann. Durch Zerstörung der Zellen wird das Neutralrot wieder freigesetzt und kann photometrisch bestimmt werden. Dabei stellt die Absorption ein Maß für die Zellvitalität dar, je geringer die Absorption, desto weniger lebendige Zellen waren vorhanden. Die Tests ergaben für die Verbindungen **41**, **50**, **105** und **107** keine nachweisbare cytotoxische Wirkung im untersuchten Konzentrationsbereich von 0.1 bis 50 μ mol/L.

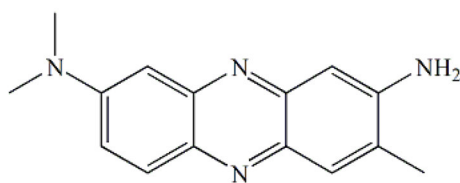


Abbildung 65: Neutralrot.

Zusammenfassend kann die Aussage getroffen werden, dass die durchgeführten Proliferations- und Viabilitätstests positive Hinweise auf eine geringe Zelltoxizität der Kohlenhydrat-basierten Salze und somit ihre gute Eignung für medizinische Anwendungen geben.

Antimikrobielles Screening

Zusätzlich zu der Wirkung der Kohlenhydrat-basierten Salze auf Mausfibroblasten und Humanzellen wurde auch ihre antibakterielle Wirkung auf je zwei Gram-negative und Gram-positive Bakterienstämme untersucht. Als Testkeime wurden die Gram-negativen Bakterien *Escherichia coli* und *Pseudomonas aeruginosa* und die Gram-positiven Bakterien *Bacillus subtilis* und *Staphylococcus aureus* ausgewählt. Als mikrobielles Testverfahren kam der Plattendiffusionstest^{[99],[115]} zum Einsatz. Bei diesem Verfahren werden feste Nährmedien auf Agarplatten genutzt, die den Testkeim enthalten. Lösungen der Testsubstanzen wurden auf kleine Filterpapiere aufgebracht. Nach dem Trocknen wurden diese auf die Agarplatten aufgelegt. Aus dem Papier kann nun die Testsubstanz in das Nährmedium diffundieren und das Wachstum der Bakterien beeinflussen. Wenn das Wachstum der Bakterien negativ beeinflusst wird, entsteht um das Filterpapier ein sogenannter Hemmhof, eine von Bakterien unbewachsende Zone. Umso größer der Hemmhof umso stärker ist die wachstumshemmende Wirkung der Testsubstanz. Bei einer wachstumsfördernden Wirkung entsteht um das Filterpapier kreisförmige bewachsende Zonen, wobei der Rest der Platte unbewachsen bleibt. Als Testsubstanzen sind vier Kohlenhydrat-basierte ILs gewählt worden, aus der Reihe der Glucose-basierten Salze die Verbindung **41** und **50** und von den Pentose-basierten ILs die Verbindungen **105** und **107**. Bei den Diffusionstests bestand die negativ Kontrolle bestehend aus Wasser während als positiv Kontrolle gegen die Testkeime aktive Antibiotika eingesetzt wurden. Im Falle von *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* und *Staphylococcus aureus* wurde

das β -Lactam-Breitbandantibiotikum Ampicillin^[116] genutzt. Im Falle von *Pseudomonas aeruginosa* kam das Aminoglycosid-Antibiotika Gentamicin^[117] zum Einsatz.

Tabelle 14: Mittelwerte der Hemmhofdurchmesser; 250 μ g Verbindung pro Plättchen.

<i>Hemmhofdurchmesser [mm] inklusive Plättchen (6mm)</i>			
Nr.	Abkürzung	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Escherichia coli</i>
41	β MeGluMePyOMs	0	0
50	β AllGluMePyOTs	0	0
105	redXylMePyOTf	0	0
107	redAraMePyOTf	0	0
	N.Ko. H ₂ O	0	0
	Ampicillin 10 μ g	13	15

Die Angabe des Hemmhofdurchmessers erfolgte als Mittelwert der ausgemessenen Hemmhöfe von jeweils drei Plättchen je Substanz inklusive Filterpapierplättchens.

Tabelle 15: Mittelwerte der Hemmhofdurchmesser; 1 mg Verbindung pro Plättchen.

<i>Hemmhofdurchmesser [mm] inklusive Plättchen (6mm)</i>					
Nr.	Abkürzung	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
41	β MeGluMePyOMs	20	0	25	0
50	β AllGluMePyOTs	10	0	15	0
105	redXylMePyOTf	15	0	20	0
107	redAraMePyOTf	15	0	22	0
	N.Ko. H ₂ O	0	0	0	0
	Ampicillin 10 μ g	20	14	38	-
	Gentamicin 10 μ g	-	-	-	16

Bei einer Beladung der Testplättchen mit 250 μ g Kohlenhydrat-basierte IL wurde auf die Bakterienstämme *Bacillus subtilis* und *Escherichia coli* keine negative Wirkung auf ihr Wachstum beobachtet. Erst ab einer Beladung von 1 mg IL pro Plättchen wurde bei den Gram-positiven Bakterienstämmen ein Hemmhof beobachtet. Auf die Gram-negativen Bakterien hat auch diese hohe Beladung keine wachstumshemmende Wirkung. Die

eingesetzten Antibiotika hemmen dagegen das Bakterienwachstum effektiv schon ab einer Plättchenbeladung von 10 µg.

Bei den Gram-positiven Bakterien ist eine wachstumshemmende Wirkung der untersuchten ILs zu beobachten, allerdings erst bei relativ hoher Beladung des Testplättchens. Die Gram-negativen Bakterien sind gegen die untersuchten Verbindungen unempfindlich und zeigten somit kein vermindertes Wachstum. Eine signifikante Beziehung zwischen Strukturelementen und der antimikrobiellen Wirkung ist aus den vorliegenden Untersuchungen nicht möglich.

3.3.2.5 Ergebnisse der Kristallisationsversuche auf Ballonkathetermaterial

Der Einsatz einer IL als Additiv für eine Beschichtung setzt voraus, dass diese sich kristalline oder als amorphe Schicht auf dem Material für Ballonkatheter abscheidet und auf diesem gut haftet. Diese wichtige Voraussetzung erfüllten z.B. die Aminosäure-basierten ILs nicht, wie eine Untersuchung von Dr. Stein zeigte. Damit bestand kein Interesse mehr, diese Substanzklasse für diese Anwendung weiter zuverfolgen, obwohl Amminosäure-basierte ILs sehr viel bessere Werte als Cetpyrsal in den Toxizitätstests aufwiesen.^[39] Unsere Kristallisationstests wurden mit fünf unterschiedlichen Kohlenhydrat-basierten Salzen durchgeführt. So wurden β MeGluMePyOMs (**41**) und redRibMePyOTf (**104**) auf Grund ihrer Schmelzpunkte gewählt, die im geforderten Schmelzbereich liegen. Zusätzlich wurden β MeGluEtPyOTf (**36**), β AllGluMePyOTs (**50**) und redRibIsoPyOMs (**118**) mit einbezogen. Diese drei Salze besitzen zwar laut der Auswahlkriterien zu hohe Schmelzpunkte, zeichnen sich aber dadurch aus, dass sie nach Abdampfen des Lösungsmittels gut kristallisieren.

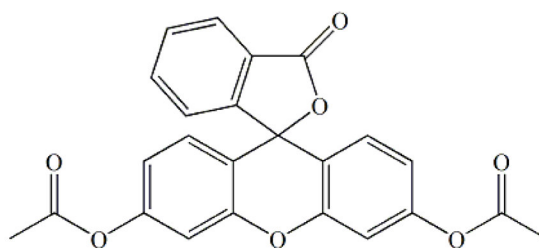


Abbildung 66: Fluorezcindiacetat (FAD).

Zusätzlich wurde geprüft ob eine 1:1 Mischung aus Kohlenhydrat-basierten Salz und Fluoresceindiacetat (FAD) kristallisiert. FAD wurde als Ersatz für PTX gewählt, da es sich bei PTX um eine hoch toxische Substanz handelt. FAD hat ähnliche Eigenschaften wie PTX in entsprechenden Versuchen gezeigt und ist in der Handhabung wesentlich ungefährlicher.

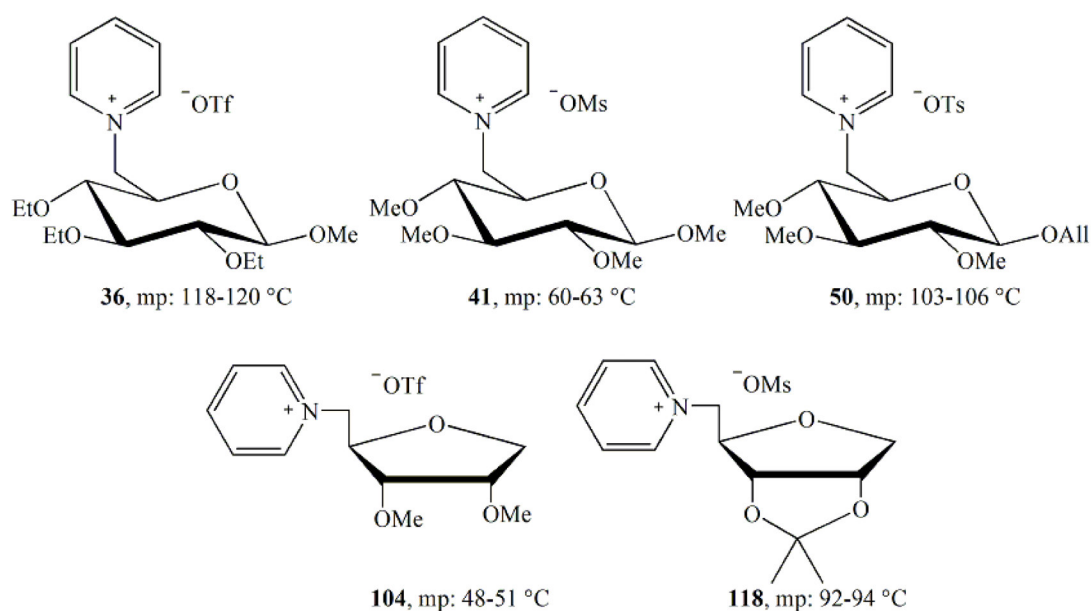


Abbildung 67: Die fünf für den Kristallisationsversuch ausgewählten Salze.

Für die Untersuchung wurde zunächst versucht, die reinen Salze und die Mischungen aus Salz und FAD in Methanol zu lösen. Dabei zeigte sich, dass sich die ILs sehr gut lösten, aber das fein pulverisierte FAD nicht in Lösung ging und so von den fünf Mischungen jeweils eine Suspension erhalten wurde. Es wurden 5 mm lange Ballonkatheter-Stücke unter Drehbewegungen im Pipettierverfahren mit 25 μL der jeweiligen Lösung beschichtet, um eine Beladung von 3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ FAD auf der Ballonoberfläche zu erreichen. Dies entspricht einer Beladung mit PTX, die sich in verschiedenen Studien als günstig erwiesen hat.^[100] Das Pipettierverfahren hat sich in vorangegangenen Versuchen am IBMT gegenüber dem Tauchprozess und der Sprühtrocknung als besonders vorteilhaft erwiesen.^[42]

Die auf diese Weise beschichteten Kathetermaterial-Proben wurden mikroskopisch untersucht, um das Kristallisationsverhalten auf der Ballon-Oberfläche zu beurteilen. Zunächst sollen die Kristallisationsversuche der reinen Salze betrachtet werden.

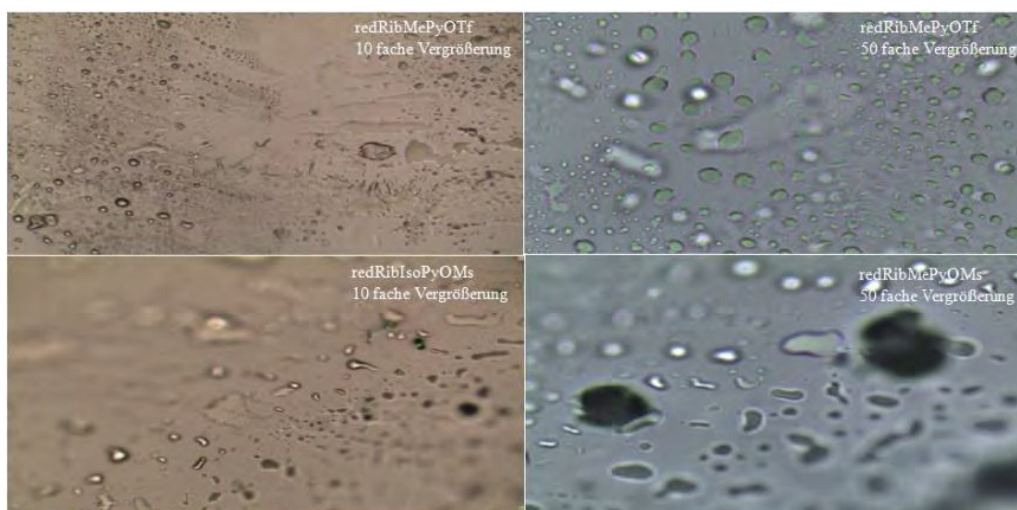


Abbildung 68: Kristallisationsversuch von Ribose-basierten ILs auf Ballonkathetermaterial.

Die redRibMePyOTf (**104**) kristallisierte nur zu einem sehr kleinen Teil in feinen Nadeln aus, dies ist gut in Abbildung oben links zu sehen. Der flüssige Teil von Verbindung **104** bildete viele kleine Tröpfchen die ungleichmäßig auf der Oberfläche verteilt sind, aber trotzdem gut auf ihr haften. Im Falle von RedRibIsoPyOMs (**118**) wurden keine Kristalle gefunden sondern die Verbindung verteilte sich in vielen kleinen Tröpfchen auf der Oberfläche, wobei gerade diese IL gut auf Glasoberflächen kristallisiert.

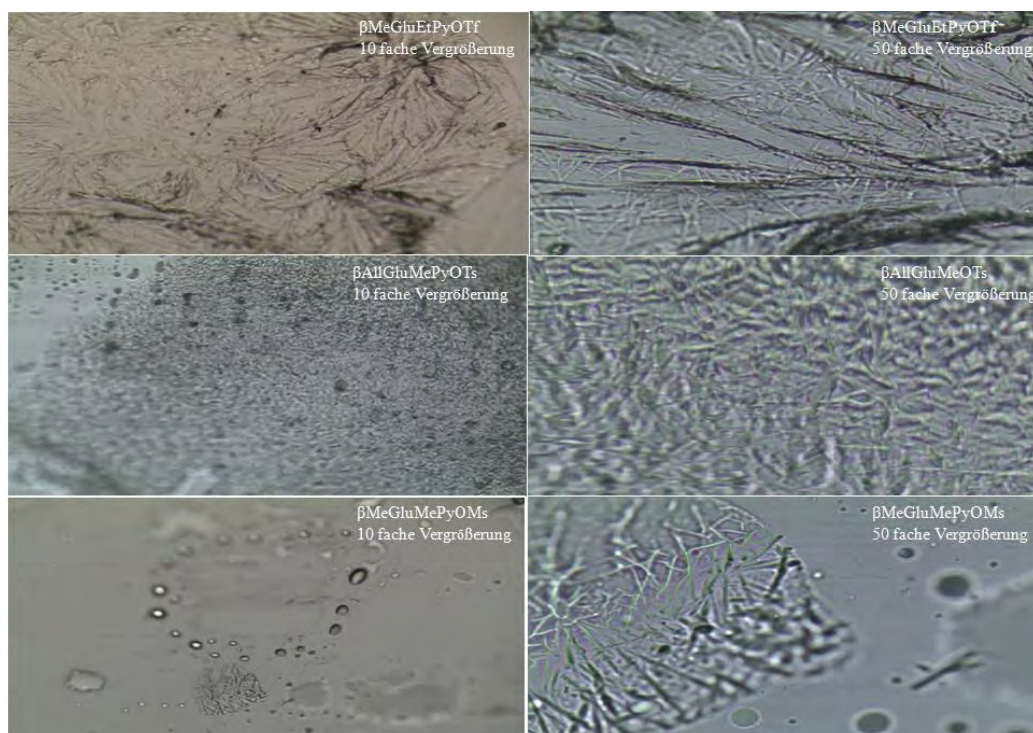


Abbildung 69: Kristallisationsversuch von Glucose-basierten Salzen auf Ballonkathetermaterial.

β MeGluEtPyOTf (**36**) kristallisierte dagegen vollständig aus, wobei die Oberfläche sehr ungleichmäßig beschichtet wird. Zusammenhängende kristalline Flächen liegen neben komplett unbeschichteten Arealen vor. β AllGluMePyOTs (**50**) erwies sich nur zum Teil als kristallin. Auf der Oberfläche waren überwiegend fein verteilte Tröpfchen zu sehen verbunden mit wenigen nadelförmigen Kristallen. Wobei nadelförmige Kristalle bei dieser Anwendung unerwünscht sind. Die Beschichtung ist sehr unregelmäßig verteilt. β MeGluMePyOMs (**41**) bildete feine Tröpfchen auf dem Testkörper aus, die ebenfalls sehr unregelmäßig verteilt sind. Alle nicht kristallinen Beschichtungen hafteten sehr gut auf der Ballonoberfläche, waren allerdings recht klebrig.

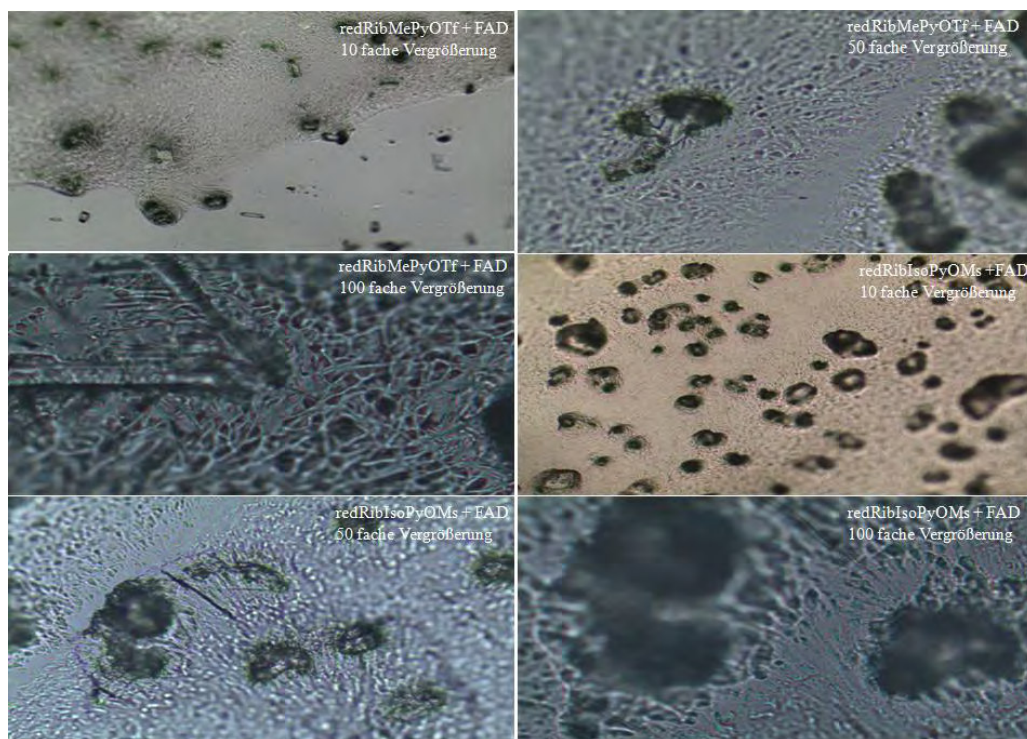


Abbildung 70: Kristallisationsversuche von Ribose-basierten ILs mit FAD auf Ballonkathetermaterial.

Bei den Mischungen aus Salz und FAD wurde Wert darauf gelegt, wie gut die einzelnen FAD-Kristalle in der IL eingebettet sind. Die FAD-Kristalle sind in den Abbildungen als dunkle Strukturen zu erkennen. Bei den beiden Pentose-basierten ILs fällt auf, dass sie im Gegensatz zu ihrer reinen Form in der Mischung um die FAD-Kristalle feine kristalline Strukturen ausbilden. Anscheinend dienen die FAD-Kristalle als Kristallisationskeime für die ILs und fördern auf diese Weise die Kristallisation. Beide ILs schließen das FAD gut ein und halten es sicher auf der Oberfläche. Dieses Verhalten ist besonders gut bei 100 facher

Vergrößerung zu sehen (Abbildung 71). Leider waren in beiden Fällen die Beschichtungen auf der Oberfläche wieder nicht gleichmäßig verteilt. Bei der Präparation des Probekörpers für die mikroskopische Untersuchung fiel auf, dass die Beschichtung auch bei leichter mechanischer Beanspruchung sehr gut auf dem Probekörper haftet und auch nicht klebrig ist.

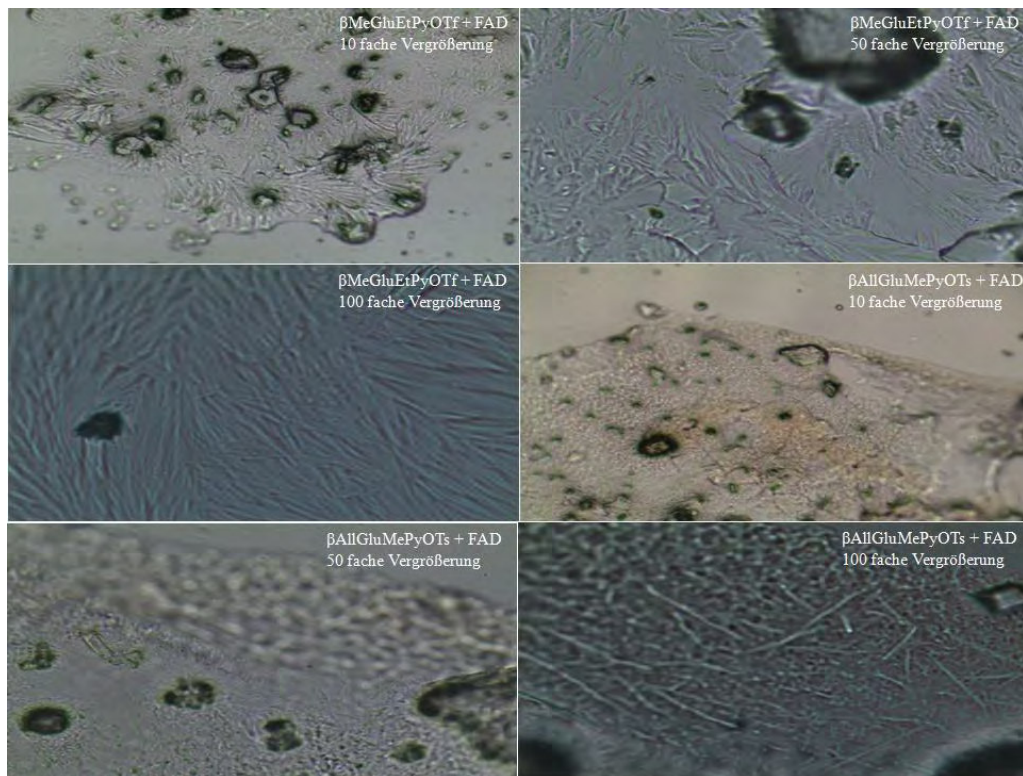


Abbildung 71: Kristallisationsversuche von β MeGluEtPyOTf und β AllGluMePyOTs mit FAD auf Ballonkathetermaterial.

Bei den Mischungen bestehend aus den Glucose-basierten Salzen und FAD war unter dem Mikroskop gut zu erkennen, dass β MeGluEtPyOTf und β AllGluMePyOTs kristallisieren. Dabei bildet β MeGluEtPyOTf auch in der Mischung mit FAD nadelförmige Kristalle, die die FAD-Körnchen gut einschließen und so auf der Oberfläche des Probekörpers festhalten. Auch β AllGluMePyOTs umgibt die FAD-Kristalle in gewünschter Weise, bildete allerdings feinere Kristalle als β MeGluEtPyOTf. Beide Beschichtungen sind nicht klebrig und haften gut auf der Oberfläche des Probekörpers. Leider wurde auch hier festgestellt, dass die Beschichtung des Probekörpers ungleichmäßig erfolgte.

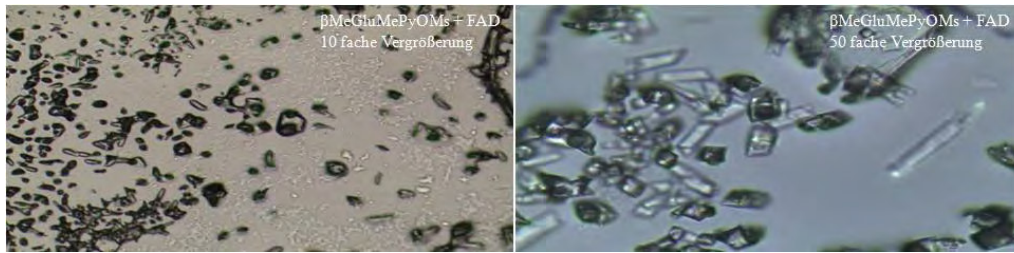


Abbildung 72: Kristallisationsversuche von β MeGluMePyOMs mit FAD auf Ballonkathetermaterial.

Die einzige IL, die auch in der Mischung mit FAD nicht auf dem Probekörper kristallisierte, war β MeGluMePyOMs. Diese umgab die FAD-Strukturen als zähflüssiger Sirup. Auch hier wurde durch die IL eine gute Haftung des FADs auf dem Probekörper erreicht. Allerdings war die Beschichtung sehr klebrig und damit ungeeignet für die geplante Anwendung.

Mit diesen Untersuchungen wurde gezeigt, dass vier der fünf Salze die gewünschte kristalline Struktur auf dem Probekörper ausbildeten und dieses Verhalten sogar durch die Mischung mit dem FAD noch verbessert wurde. Besonders ist redRibMePyOTf mit seinem Schmelzpunkt und seinem guten Kristallisationsverhalten in der Mischung mit FAD hervorzuheben. Damit sind diese vier Salze Kandidaten für sich anschließende Freisetzungsversuche. Bei Freisetzungsversuchen kann dann auch geklärt werden, ob ein Schmelzpunkt von über 70 °C die Freigabe des Wirkstoffes behindert und ob die Beschichtung für den Weg durch die Blutgefäße bis zum Zielort ausreichend haltbar ist. Die Problematik der ungleichmäßigen Verteilung der Beschichtung auf dem Probekörper ist höchst wahrscheinlich auf den ungeübten Präparator und die Falzkanten des Probekörpers zurückzuführen. Dies könnte durch eine geeignete Vorbehandlung der Ballonoberfläche verbessert werden.

4 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, neue Kohlenhydrat-basierte Ionische Flüssigkeiten (ILs) zu synthetisieren (Abbildung 73) und diese auf ihre Eignung als Beschichtungsadditiv für Drug Eluting Ballons (DEB) zu untersuchen. Dabei sollten die ILs möglichst folgende Eigenschaften besitzen:

1. Der Schmelzpunkt sollte zwischen 40-70°C liegen.
2. Die ILs sollten nicht zu gut wasserlöslich sein.
3. Die Toxizität der ILs sollte möglichst gering sein.
4. Die ILs sollten keine pharmakologische Aktivität aufweisen.
5. Der Wirkstoff und die IL sollten zusammen eine homogene Beschichtung ergeben.

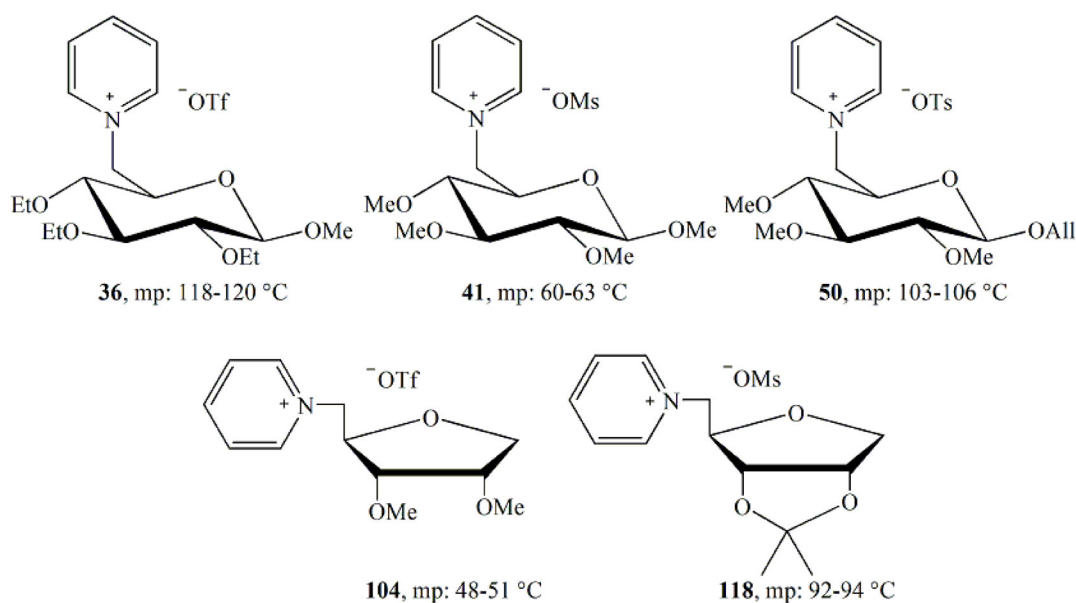


Abbildung 73: Beispiele für die synthetisierten Kohlenhydrat-basierten Salze.

Der erste Teil dieser Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese der Kohlenhydrat-basierten Salze. Pyridin diente dabei als kationische Funktion und wurde an Stelle der primären Hydroxy-Gruppe des Zuckers mit Hilfe einer Triflat-, Mesyl oder Tosyl-Fluchtgruppe eingeführt. Nach der Quaternisierungsreaktion dienten diese Fluchtgruppen als Anion im erhaltenen Salz (Abbildung 74). Zunächst wurde als Ausgangsstoff die D-Glucose gewählt. Die sekundären Alkohol-Gruppen sind in Ether-Gruppen umgewandelt und das anomere

Zentrum der D-Glucose mit Hilfe von einer glycosidischen Bindung blockiert worden. Dafür wurden vier unterschiedliche Glycoside genutzt, das α -Methylglycosid, das β -Methylglycosid, das β -Allylglycosid und das β -Phenylglycosid. Als Etherstrukturen kamen Methyl- und in zwei Fällen auch Ethylether zum Einsatz. Dadurch war es möglich, den Einfluss der glycosidischen Bindung, der Etherstrukturen und des jeweiligen Anions auf den Schmelzpunkt, Zersetzungspunkt und die toxikologische Eigenschaften zu untersuchen.

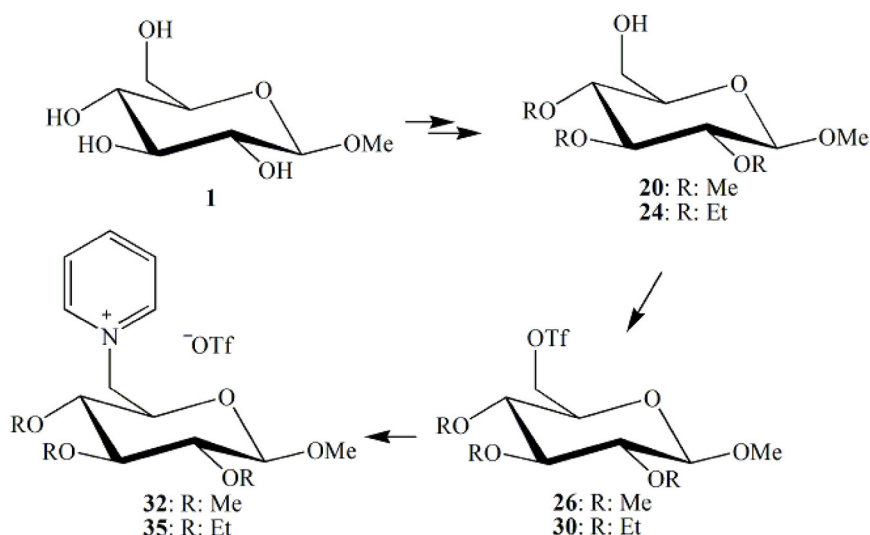


Abbildung 74: Synthese von β MeGluMePyOTf (**32**) und β MeGluEtPyOTf (**35**) ausgehend vom Methyl- β -D-glycosid.

Zusätzlich zur D-Glucose wurden die vier Pentosen D-Ribose, D-Xylose, D-Lyxose und L-Arabinose gewählt. Hier wurde das anomere Zentrum reduziert, um thermisch wie chemisch stabilere Salze zu erhalten. Die Hydroxy-Gruppen wurden, wie bei der Glucose, in Methylether-Gruppen umgewandelt. Im Falle der Ribose-basierten ILs wurden diese sowohl mit freien sekundären Hydroxy-Gruppen als auch mit Ethylether-, Propylether-, Allylether-, Benzylether und Isopropylether-Strukturen den anschließenden Untersuchungen unterzogen. Auf diese Weise konnte der Einfluss der Konfiguration und im Falle der Ribose die Auswirkungen der unterschiedlichen Ether-Strukturen auf den Schmelzpunkt, die Glasübergangstemperatur und der toxikologischen Eigenschaften überprüft werden. Als eine Herausforderung stellte sich die Acetylierung mit der anschließenden Reduktion des anomeren Zentrums der vier Pentosen heraus.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurden die physikalischen und toxikologischen Eigenschaften der synthetisierten Salze untersucht. Dazu wurden ihre Schmelz- und Zersetzungspunkte ermittelt. Dabei zeigten die β -Phenylglycosid-basierten Salze die höchsten Schmelzpunkte

von über 260 °C. Die Mehrzahl der Pentose-basierten Salze ist bei Raumtemperatur flüssig. Die Glucose-basierten Salze zeigten sich bei Temperaturen bis zu 250 °C als thermisch stabil. Die Pentose-basierten ILs erwiesen sich, wie erwartet in ihrer Mehrzahl als thermisch stabiler als die Glucose-basierten Salze. Von ausgewählten Pentose-basierten ILs, die bei Raumtemperatur flüssig sind, wurde der Glasübergang bestimmt. Des Weiteren ist an einer kleinen Auswahl der Salze deren Säure- und Basenstabilität mit Salzsäure (pH Wert 1) und Natronlauge (pH-Wert 14) überprüft worden. Hier zeigten die geprüften Salze als stabil. Mit einer größeren Auswahl von Glucose- und Pentose-basierten Salzen wurden Viabilitäts- und Proliferationstests an Maus Fibroblasten durchgeführt. Hier erwiesen sich die Kohlenhydrat-basierten Salze im Vergleich zu anderen ILs eine sehr geringe Zelltoxizität. Dies macht diese Substanzklasse für Anwendungen in der Medizin und Medizintechnik sehr interessant. Zusätzlich ist die antimikrobielle Aktivität von vier ILs gegen jeweils zwei Gram-positive und Gram-negative Bakterienstämme untersucht worden. Hier konnte nur eine geringe Aktivität gegen die Gram-positiven Stämme *Bacillus subtilis* und *Staphylococcus aureus* beobachtet werden. Mit einer kleinen Auswahl von geeigneten Kandidaten ist geprüft worden, ob diese allein oder mit einer Ersatzsubstanz für PTX auf einer Ballonkatheteroberfläche auskristallisieren. Dort zeigten vier von fünf ILs in Verbindung mit der Ersatzsubstanz ein vielversprechendes Kristallisationsverhalten. Besonders ist redRibMePyOTf (**104**) mit seinem Schmelzpunkt von ca. 50 °C und seinem guten Kristallisationsverhalten hervorzuheben. Damit empfiehlt sich diese IL besonders für Folgeuntersuchungen.

5 Anhang

5.1 Experimenteller Teil

5.1.1 Allgemeine Methoden

Alle genutzten Lösungsmittel wurden destilliert und gegebenenfalls nach den üblichen Methoden getrocknet.^[118]

Die verwendeten Waschlösungen, ges. NaHCO₃-Lsg. und 1 M Na₂S₂O₃-Lsg., hatten bei Gebrauch eine Temperatur von ungefähr 4 °C. Für die Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wurden DC-Alufolien der Firma MERCK (Kieselgel 60, F₂₅₄, Schichtdicke 0.2 mm) verwendet. Die Detektion der Spots erfolgte mittels Bestrahlung mit UV-Licht (λ = 254 nm) und durch Eintauchen der DC-Alufolie in eine 10%ige ethanolische Schwefelsäure-Lsg. mit anschließender Wärmebehandlung. Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 der Firma MERCK (63-200 μ m) und das in der jeweiligen Vorschrift angegebene Eluentengemisch genutzt. Die Eluentengemische wie auch alle anderen Lösungsmittelmischungen sind als Volumenverhältnisse angegeben.

Die ¹H-NMR-Spektren (250.13, 300.13, und 500.13 MHz) und die ¹³C-NMR-Spektren (62.89, 75.47, 125.76 MHz) wurden mit Geräten der Firma BRUKER (AVANCE 250 II, AVANCE 300 III und AVANCE 500) bei 20 °C gemessen. Die chemischen Verschiebungen δ wurden in ppm angegeben und sind auf die Lösungsmittelsignale (CDCl₃: δ ¹H = 7.27 ppm, δ ¹³C = 77.0 ppm; DMSO: δ ¹H = 2.50 ppm, δ ¹³C = 39.5 ppm; MeOD: δ ¹H = 3.31 ppm, δ ¹³C = 49.15 ppm) kalibriert. Die verwendeten NMR-Geräte sowie die Lösungsmittel sind bei den analytischen Daten der einzelnen Verbindungen angegeben. Die Signalzuordnung erfolgte, wenn nötig, durch Zuhilfenahme von ¹H,¹H-COSY-, ¹H,¹H-NOESY-, ¹H,¹³C-HSQC-, ¹H,¹³C-HMQC- und ¹H,¹³C-HMBC-Experimenten. Die Auswertung der ¹H-NMR-Spektren erfolgte nach den Regeln für Spektren erster Ordnung.

Die optische Drehung wurde in einer 2 cm Küvette in einem Polarimeter (GYROMAT HP) bestimmt. Die Schmelzpunkte wurden mit einem Mikroheiztisch nach BOETIUS bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Massenspektren wurden mit einem Gerät der Firma INTECTRA (Modell AMD -402/3) aufgenommen. Die Elementaranalysen wurden mit einem CHNS-Gerät der Firma THERMOQUEST (Flash EA 1112) bestimmt. Die Röntgenstrukturen wurden auf einem Apex X8 der Firma BRUKER vermessen, mit der direkten Methode (BRUKER SHELXTL)

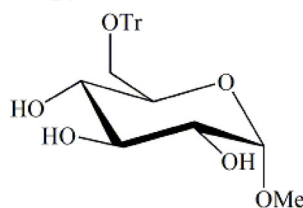
gelöst und mit der Methode der kleinsten Fehlerquadrate (SHELXL-97, G. M. SHELDRICK, Universität Göttingen 1997) verfeinert. Die graphische Darstellung erfolgte mit ORTEP.

5.1.2 Darstellung der Glucose basierten Salze und ILs

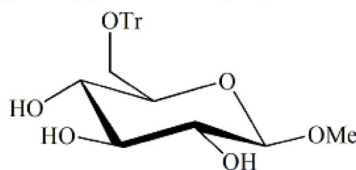
5.1.2.1 Einführung der Trityl-Schutzgruppe bei den Verbindungen 1, 2, 7 und 8

Zu einer Suspension aus Verbindung **1**, **2**, **7** oder **8** (10.0 mmol) in abs. Dichlormethan (25 mL) wird Tritylchlorid (15.0 mmol), Triethylamin (6.7 mL) und eine kleine Spatelspitze 4-(Dimethylamino)-pyridin gegeben. Dieses Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle: EE) wird Kieselgel (2 g) hinzugegeben und die Suspension eingengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (PE/EE 4:1 zu EE) und die Verbindung **9**, **10**, **11** oder **12** wurde isoliert.

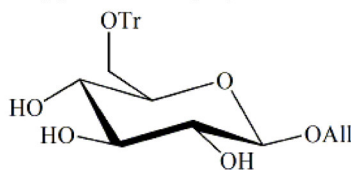
5.1.2.1.1 Methyl-6-*O*-trityl- α -D-glucopyranosid (**9**)



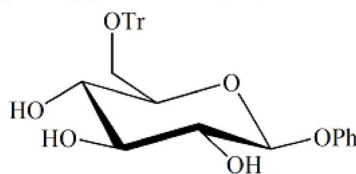
Ausbeute: 3.71 g; 85% farblose Kristalle; Lit.^[65] Ausbeute: 88% farblose Kristalle; mp: 152–154 °C (Essigester/Petrolether); Lit.^[65] mp: 154–155 °C (Ethanol); R_f 0.35 (Essigester); $[\alpha]_D^{23}$ 74.2° (c 1.0, Chloroform); Lit.^[65] $[\alpha]_D^{23}$ 53.6° (c 0.56, Chloroform); ^1H NMR (500.13 MHz, DMSO): δ 7.43–7.22 (m, 15H, $\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 4.81 (d, 1H, OH-4), 4.75 (d, 1H, OH-3), 4.72 (d, 1H, OH-2), 4.62 (d, 1H, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 3.47$ Hz, H-1), 3.62 (pt, 1H, H-5), 3.41 (s, 3H, CH_3), 3.39–3.34 (m, 1H, H-3), 3.29–3.20 (m, 2H, H-2, H-6a), 3.05–2.94 (m, 2H, H-4, H-6b); ^{13}C NMR (125.76 MHz, DMSO): δ 144.0 ($i\text{-C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 128.3, 127.8, 126.9 ($\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 99.6 (C-1), 85.6 ($\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 73.6 (C-3), 71.9 (C-2), 70.9 (C-5), 70.7 (C-4), 63.8 (C-6), 54.1 (CH_3); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z : ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 459.178, gef.: 459.178. Anal. Ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_6$: C: 71.54, H: 6.47. Gef.: C: 71.31, H: 6.48.

5.1.2.1.2 Methyl-6-*O*-trityl- β -D-glucopyranosid (10)

Ausbeute: 3.80 g; 87% farbloser Schaum; Lit.^[67] Ausbeute: 47% farblose Kristalle; Lit.^[67] mp: 108–109 °C; R_f 0.25 (Essigester); $[\alpha]_D^{25}$ -61.3° (c 1.0, Chloroform); Lit.^[67] $[\alpha]_D$ -36.3° (c 1%ige Lösung in Pyridin); ^1H NMR (300.13 MHz, DMSO): δ 7.46–7.21 (m, 15H, $\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 5.09, 4.95, 4.84 (3 x d, 3 x 1H, 3 x OH), 4.14 (d, 1H, H-1), 3.49 (s, 3H, CH_3), 3.39–3.22 (m, 2 H, 2 x H-6), 3.16–2.95 (m, 4H, H-2, H-3, H-4, H-5); ^{13}C NMR (75.47 MHz, DMSO): δ 144.0 ($i\text{-C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 128.3, 127.8, 126.9 ($\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 103.80 (C-1), 85.5 ($\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 76.8, 75.1, 73.4, 70.22 (C-2, C-3, C-4, C-5), 63.6 (C-6), 55.6 (CH_3); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z : ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 459.178, gef.: 459.178. Anal. Ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_6$: C: 71.54, H: 6.47. Gef.: C: 71.32, H: 6.69.

5.1.2.1.3 Allyl-6-*O*-trityl- β -D-glucopyranosid (11)

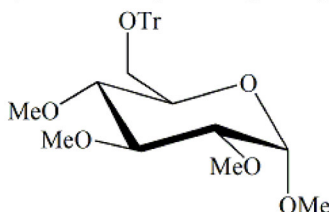
Ausbeute: 3.05 g; 66% farblose Schaum; Lit.^[68] Ausbeute: 68%; R_f 0.49 (Essigester); $[\alpha]_D^{23}$ -41.7 (c 1.0, Chloroform); ^1H NMR (500.13 MHz, CDCl_3): δ 7.47–7.22 (m, 15H, $\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 6.07–5.96 (m, 1H, CH_2CHCH_2), 5.37 (bd, 1H, CH_2CHCH_2), 5.19 (bd, 1H, CH_2CHCH_2), 5.09, 4.95, 4.82 (3 x bs, 3 x 1H, 3 x OH), 4.36 (bd, 1H, CH_2CHCH_2), 4.28 (pt, 1H, H-1), 4.20 (dd, 1H, CH_2CHCH_2), 3.38–3.29 (m, 1H, H-5), 3.29–3.23 (m, 1H, H-6a), 3.18–3.00 (m, 4H, H-2, H-3, H-4, H-6b); ^{13}C NMR (125.76 MHz, CDCl_3): δ 144.0 ($i\text{-C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 135.0 (CH_2CHCH_2), 128.3, 127.7, 126.9 ($\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 116.6 (CH_2CHCH_2), 102.1 (C-1), 85.5 ($\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 76.9, 73.4, 70.2 (C-2, C-3, C-4), 75.2 (C-5), 68.9 (CH_2CHCH_2), 63.6 (C-6); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z : ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 485.193, gef.: 485.193; Anal. Ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_6$: C: 72.71, H: 6.54. Gef.: C: 72.54, H: 6.58.

5.1.2.1.4 Phenyl-6-*O*-trityl- β -D-glucopyranosid (12)

Ausbeute: 4.25 g; 83% farbloser Sirup; Lit.^[69] Ausbeute: 98 %; R_f 0.45 (Chloroform/Methanol 10:1); $[\alpha]_D^{23^\circ\text{C}}$ -51.2° (c 1.0, Chloroform); Lit.^[69] $[\alpha]_D^{23^\circ\text{C}}$ -20.6° (c 4.0, Aceton); ^1H NMR (300.13 MHz, DMSO): δ 7.44–7.02 (m, 20H, C_6H_5 , $\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 5.35, 5.09, 4.96, (3 x d, 3 x 1H, OH-2, OH-3, OH-4), 4.99 (d, 1H, H-1), 3.66 (t, 1H, H-5), 3.33–3.24 (m, 3H, H-2, H-3, H-6a), 3.06–2.98 (m, 2H, H-4, H-6b); ^{13}C NMR (75.47 MHz, DMSO): δ 157.2 ($i\text{-C}_6\text{H}_5$), 143.8 ($i\text{-C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 129.6, 126.8 ($o\text{-C}_6\text{H}_5$, $m\text{-C}_6\text{H}_5$), 128.3, 127.7 ($m\text{-C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$, $o\text{-C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 121.7 ($p\text{-C}_6\text{H}_5$), 116.3 ($p\text{-C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 100.0 (C-1), 85.6 ($\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 76.8, 73.2, (C-2, C-3), 75.2 (C-5), 70.3 (C-4), 63.7 (C-6); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z : ber. für $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 521.193, gef.: 521.194; Anal. Ber. für $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{O}_6$: C: 74.68, H: 6.07. Gef.: C: 74.82, H: 6.36.

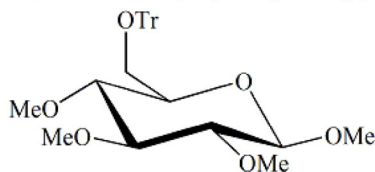
5.1.2.2 Einführung der Methylether-Gruppen bei den Verbindungen 9, 10, 11 und 12

Die Verbindung 9, 10, 11 oder 12 (5.5 mmol) wird in abs. DMF (33 mL) gelöst und unter Eiskühlung mit NaH (60% auf Paraffinöl; 1.3 eq NaH pro sekundärer OH-Gruppe) portionsweise versetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei 0 °C für 30 Min. gerührt. Im Anschluss wird Methyljodid (2.06 mL, 33 mmol) hinzugefügt und die Reaktionslösung für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EE 1:1) wird das Reaktionsgemisch eingeeengt. Der zurückbleibende Sirup wird in Dichlormethan (150 mL) gelöst und die org. Phase mit Wasser (4 x 25 mL) gewaschen. Die org. Phase wird mit NaSO_4 getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (PE/EE 3:1) und die Verbindung 13, 14, 15 oder 16 wurde isoliert.

5.1.2.2.1 Methyl-2,3,4-tri-*O*-methyl-6-*O*-trityl- α -D-glucopyranosid (13)

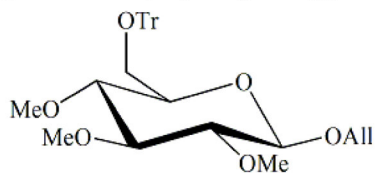
Ausbeute: 2.47 g; 94 % farbloser Schaum; Lit.^[71] Ausbeute: 97% farblose Kristalle; Lit.^[71] mp: 105 °C; R_f 0.73 (Petrolether/Essigester 1:1); $[\alpha]_D^{23}$ 94.2° (c 1.0, Chloroform); Lit.^[71] $[\alpha]_D^{23}$ 94.4° (c 0.88, Chloroform) ^1H NMR (300.13 MHz, DMSO): δ 7.45–7.22 (m, 15H, $\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 4.94 (d, 1H, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 3.21$ Hz, H-1), 3.50 (dd, 1H, H-3 oder H-4), 3.43, 3.37, 3.35, (3 x s, 3 x 3H, 3 x CH_3), 3.30–3.09 (m, 4H, H-2, H-5, H-6a, H-3 oder H-4), 3.16 (s, 3H, CH_3), 3.00 (dd, 1H, H-6b); ^{13}C NMR (75.47 MHz, DMSO): δ 143.7 ($i\text{-C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 128.2, 127.9 127.0 ($\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 96.5 (C-1), 85.6 ($\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 82.9, 80.9, 79.2, 69.4 (C-2, C-3, C-4, C-5), 62.3 (C-6), 59.9, 59.5, 57.5, 54.2 (4 x CH_3); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z : ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 501.225, gef.: 501.225. Anal. Ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_6$: C: 72.78, H: 7.16. Gef.: C: 72.63, H: 7.23.

5.1.2.2 Methyl-2,3,4-tri-*O*-methyl-6-*O*-trityl- β -D-glucopyranosid (14)



Ausbeute: 2.45 g; 93% farbloser Schaum; Lit.^[72] Ausbeute: 77%; R_f 0.70 (Essigester); $[\alpha]_D^{25}$ -50.1° (c 1.0, Chloroform); Lit.^[72] $[\alpha]_D$ -95° (c 2.0, Chloroform); ^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3): δ 7.43–7.37, 7.21–7.07 (2 x m, 15H, $\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 4.09 (d, 1H, H-1), 3.51, 3.50, 3.50 (3 x s, 3 x 3H, 3 x CH_3), 3.34 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-4,H-5}} = 2.08$ Hz, H-5), 3.28 (d, 1H, H-6), 3.20 (s, 3H, CH_3), 3.15–3.09 (m, 1H, H-4), 3.03–2.94 (m, 3H, H-2, H-3, H-6); ^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3): δ 144.0 ($i\text{-C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 128.7, 127.7, 126.9 ($\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 104.1 (C-1), 86.63 ($\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 86.6, 83.8, 74.4 (C-2, C-3, C-4), 79.7 (C-5), 62.3 (C-6), 60.8, 60.5, 60.4, 55.6 (4 x CH_3); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z : ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 501.225, gef.: 501.225; Anal. Ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_6$: C: 72.78, H: 7.16. Gef.: C: 72.49, H: 7.24.

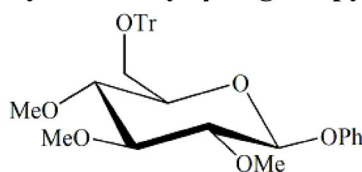
5.1.2.2.3 Allyl-2,3,4-tri-*O*-methyl-6-*O*-trityl- β -D-glucopyranosid (15)



Ausbeute: 2.47 g; 89% farbloser Sirup; R_f 0.74 (Petrolether/Essigester 3:1); $[\alpha]_D^{24}$ 9.6° (c 1.0, Chloroform); ^1H NMR (500.13 MHz, DMSO): δ 7.46–7.25 (m, 15H, $\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 6.06–5.97

(m, 1H, CH_2CHCH_2), 5.35 (dd, 1H, CH_2CHCH_2), 5.21 (dd, 1H, CH_2CHCH_2), 4.40 (d, 1H, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 7.88 \text{ Hz}$, H-1), 4.39–4.34 (m, 1H, CH_2CHCH_2), 4.16 (dd, 1H, CH_2CHCH_2), 3.49, 3.48 (2 x s, 2 x 3H, 2 x CH_3), 3.35–3.31 (m, 1H, H-5), 3.28–3.21 (m, 2H, H-4, H-6a), 3.19 (s, 3H, CH_3), 3.11 (pt, 1H, $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 8.83 \text{ Hz}$, H-3), 3.00 (pt, 1H, H-2), 2.94 (dd, 1H, H-6b); ^{13}C NMR (125.76 MHz, DMSO): δ 143.7 (*i*- $\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 134.7 (CH_2CHCH_2), 128.2, 127.8, 127.0 ($\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 116.5 (CH_2CHCH_2), 101.6 (C-1), 85.5 ($\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 85.4 (C-3), 83.3 (C-2), 79.1 (C-4), 73.2 (C-5), 68.9 (CH_2CHCH_2), 62.1 (C-6), 59.9, 59.7, 59.4 (3 x CH_3); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z: ber. für $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 527.240, gef.: 527.241; Anal. Ber. für $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{O}_6$: C: 73.79, H: 7.19. Gef.: C: 73.58, H: 7.11.

5.1.2.2.4 Phenyl-2,3,4-tri-*O*-methyl-6-*O*-trityl- β -D-glucopyranosid (16)



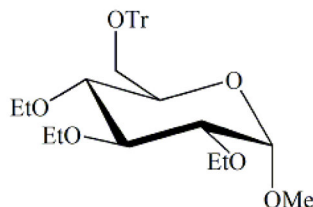
Ausbeute: 2.59 g; 85% farbloser Schaum; Lit.^[73] Ausbeute: 60% Kristalle; Lit.^[73] mp: 51–52 °C; R_f 0.62 (Petroether/Essigester 1:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -15.9^\circ$ (*c* 1.0, Chloroform); Lit.^[73] $[\alpha]_{\text{D}} -33.6^\circ$ (*c* 1.00, Chloroform) ^1H NMR (300.13 MHz, DMSO): δ 7.45–7.00 (m, 20H, C_6H_5 , $\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 5.14 (d, 1H, H-1), 3.69 (dd, 1H, H-5), 3.58, 3.51, 3.18 (3 x s, 3 x 3H, 3 x CH_3), 3.29–3.21 (m, 4H, H-2, H-3, H-5, H-6a), 2.97 (dd, 1H, H-6b); ^{13}C NMR (75.47 MHz, DMSO): δ 156.8, 143.6 (*i*- $\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$, *i*- C_6H_5), 129.4, 128.2, 127.8, 127.0, 122.2, 116.4 ($\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$, C_6H_5), 99.6 (C-1), 85.7 ($\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 85.2, 83.0, 79.2, 73.3 (C-2, C-3, C-4, C-5), 62.3 (C-6), 59.9, 59.8, 59.4 (3 x CH_3); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z: ber. für $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{NaO}_6\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 563.240, gef.: 563.240; Anal. Ber. für $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{O}_6$: C: 75.53, H: 6.71. Gef.: C: 75.26, H: 6.88.

5.1.2.3 Einführung der Ethylether-Gruppen bei den Verbindungen 9 und 10

Die Verbindung **9** oder **10** (5.5 mmol) wird in abs. DMF (33 mL) gelöst und unter Eiskühlung mit NaH (60 % auf Paraffinöl; 1.3 eq NaH pro sekundärer OH-Gruppe) portionsweise versetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei 0 °C für 30 Min. gerührt. Im Anschluss wird Ethylbromid (2.46 mL, 33 mmol) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EE 1:1) wird das Reaktionsgemisch eingeeengt. Der zurückbleibende Sirup wird in Dichlormethan (150 mL)

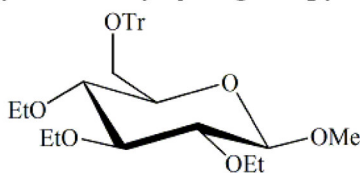
gelöst und die org. Phase mit Wasser (4 x 25 mL) gewaschen. Die org. Phase wird mit NaSO₄ getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (PE/EE 3:1) und die Verbindung **17** oder **18** wird isoliert.

5.1.2.3.1 Methyl-2,3,4-tri-*O*-ethyl-6-*O*-trityl- α -D-glucopyranosid (**17**)



Ausbeute: 2.52 g; 88% farbloser Sirup; R_f 0.67 (Petrolether/Essigester 1:1); $[\alpha]_D^{24}$ 76.2° (c 1.0, Chloroform); ^1H NMR (300.13 MHz, DMSO): δ 7.45–7.21 (m, 15H, C(C₆H₅)₃), 4.87 (d, 1H, $^3J_{H-1,H-2}$ = 3.40 Hz, H-1), 3.77–3.45 (m, 6H, 2.5 x CH₂CH₃, H-5), 3.35, (s, 3H, CH₃), 3.30–3.09 (m, 5H, H-2, H-3, H-4, H-6a, 0.5 CH₂CH₃), 2.99 (dd, 1H, H-6b), 1.14–1.05 (m, 6H, 2 x CH₂CH₃), 0.75 (t, 3H, CH₂CH₃); ^{13}C NMR (75.47 MHz, DMSO): δ 143.7, 128.2, 127.8 127.0 (C(C₆H₅)₃), 97.3 (C-1), 85.6 (C(C₆H₅)₃), 81.3, 79.6, 77.6 (C-2, C-3, C-4), 69.7 (C-5), 67.6, 67.2, 65.4 (3 x CH₂CH₃), 62.3 (C-6), 54.1 (CH₃), 15.7, 15.6, 15.4 (CH₂CH₃); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z : ber. für C₃₂H₄₀NaO₆ [M+Na]⁺: 543.272, gef.: 543.271. Anal. Ber. für C₃₂H₄₀O₆: C: 73.82, H: 7.74. Gef.: C: 74.10, H: 8.01.

5.1.2.3.2 Methyl-2,3,4-tri-*O*-ethyl-6-*O*-trityl- β -D-glucopyranosid (**18**)



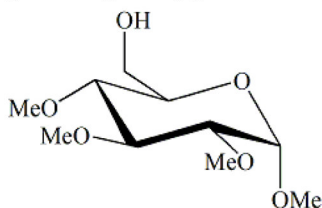
Ausbeute: 2.34 g; 82% farbloser Schaum; R_f 0.69 (Petrolether/Essigester 3:1); $[\alpha]_D^{25}$ 13.3° (c 1.0, Chloroform); ^1H NMR (500.13 MHz, DMSO): δ 7.47–7.24 (m, 15H, C(C₆H₅)₃), 4.26 (d, 1H, H-1), 3.81–3.53 (m, 5H, 2.5 x CH₂CH₃), 3.50 (s, 3H, CH₃), 3.29–3.24 (m, 4H, 0.5 x CH₂CH₃, H-4, H-5, H-6a), 3.14 (t, 1H, $^3J_{H-2,H-3}$ = 8.83 Hz, H-3), 3.01 (dd, 1H, H-2), 2.92 (dd, 1H, H-6b), 1.14–1.09 (m, 6H, 2 x CH₂CH₃), 0.78 (t, 3H, CH₂CH₃); ^{13}C NMR (125.76 MHz, DMSO): δ 143.7 (*i*-C(C₆H₅)₃), 128.2, 127.8 (*o*-, *m*-C(C₆H₅)₃), 127.0 (*p*-C(C₆H₅)₃), 103.3 (C-1), 85.5 (C(C₆H₅)₃), 83.9 (C-3), 81.7 (C-2), 77.4, 73.4 (C-4, C-5), 67.8, 67.2, 67.1 (3 x CH₂CH₃), 62.0 (C-6), 55.7 (CH₃), 15.7, 15.6, 15.4 (3 x CH₂CH₃); HRMS (ESI-TOF/MS(+)),

m/z: ber. für $C_{32}H_{40}NaO_6$ $[M+Na]^+$: 543.272, gef.: 543.272. Anal. Ber. für $C_{32}H_{40}O_6$: C: 73.82; H: 7.74. Gef.: C: 73.55; H: 7.81.

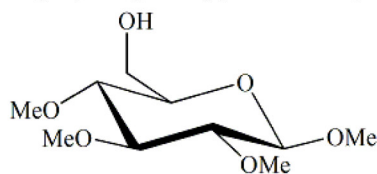
5.1.2.4 Abspaltung der Trityl-Schutzgruppe bei den Verbindungen 13,14, 15, 16, 17 und 18

Die Verbindung 13, 14, 15, 16, 17 oder 18 (4.0 mmol) wird in einem Gemisch aus Essigsäure und Wasser (1:4, 20 mL) suspendiert und für 1 Stunde auf 70 °C erwärmt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle: EE) wird das Reaktionsgemisch mit Toluol codestiliert bis die Essigsäure vollständig entfernt ist. Im Anschluss wird das Rohprodukt in Dichlormethan gelöst, mit Kieselgel (1 g) versetzt und eingeeengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (PE/EE 3:1 zu PE/EE 1:2) und die Verbindung 19, 20, 21, 22, 23 oder 24 wurde isoliert.

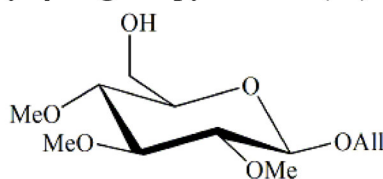
5.1.2.4.1 Methyl-2,3,4-tri-*O*-methyl- α -D-glucopyranosid (19)



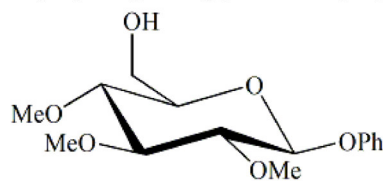
Ausbeute: 822 mg; 87% farblose Kristalle; Lit.^[64] Ausbeute: 88% farbloser Sirup; mp: 29–30 °C; R_f 0.40 (Essigester); $[\alpha]_D^{23}$ 148.7° (c 1.0, Chloroform); Lit.^[64] $[\alpha]_D$ 162° (c 1.4, Chloroform); 1H NMR (500.13 MHz, $CDCl_3$): δ 4.80 (d, 1H, $^3J_{H-1,H-2}$ = 3.47 Hz, H-1), 3.85–3.80 (m, 1H, H-6a), 3.77–3.69 (m, 1H, H-6b), 3.63, 3.56, 3.52, 3.41 (4 x s, 4 x 3H, 4 x CH_3), 3.58–3.49 (m, 2H, H-4, H-5), 3.17 (dd, 1H, H-2), 3.16–3.13 (m, 1H, H-3), 1.90 (bs, 1H, OH-6); ^{13}C NMR (125.76 MHz, $CDCl_3$): δ 97.5 (C-1), 83.4, 70.6 (C-4, C-5), 81.9 (C-2), 79.7 (C-3), 62.0 (C-6), 60.8, 60.5, 59.0, 55.1 (4 x CH_3); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z: ber. für $C_{10}H_{20}NaO_6$ $[M+Na]^+$: 259.115, gef.: 259.115; Anal. Ber. für $C_{10}H_{20}O_6$: C: 50.84, H: 8.53. Gef.: C: 50.99, H: 8.30.

5.1.2.4.2 Methyl-2,3,4-tri-*O*-methyl- β -D-glucopyranosid (20)

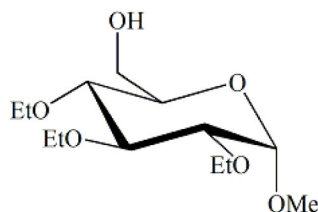
Ausbeute: 756 mg; 80%; farblose Kristalle; mp: 90–93 °C; Lit.^[72] mp: 92–94 °C; R_f 0.59 (Essigester); $[\alpha]_D^{25}$ -24.4° (c 1.0, Methanol); Lit.^[72] $[\alpha]_D$ -24.2° (c 2.0, Methanol); ^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3): δ 4.21 (d, 1H, $^3J_{H-1,H-2} = 7.74$ Hz, H-1), 3.88 (dd, 1H, $^3J_{H-6a,H-6b} = 11.90$ Hz, H-6a), 3.73 (dd, 1H, H-6b), 3.63, 3.58, 3.56, 3.54 (4 x s, 4 x 3H, 4 x CH_3), 3.28–3.21 (m, 1H, $^3J_{H-5,H-6b} = 4.34$ Hz, H-5), 3.21–3.15 (m, 2H, H-3, H-4), 3.00–2.92 (m, 1H, H-2), 2.02 (bs, 1H, OH); ^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3): δ 104.4 (C-1), 86.3, 79.4 (C-3, C-4), 83.8 (C-2), 74.8 (C-5), 62.1 (C-6), 60.8, 60.5, 60.5, 57.2 (4 x CH_3); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z : ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 259.115, gef.: 259.115; Anal. Ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_6$: C: 50.84, H: 8.53. Gef.: C: 51.10, H: 8.65.

5.1.2.4.3 Allyl-2,3,4-tri-*O*-methyl- β -D-glucopyranosid (21)

Ausbeute: 944 mg; 90% farblose Kristalle; mp: 48–50 °C; Lit.^[73] mp: 51–52 °C; $[\alpha]_D^{24}$ -30.8° (c 1.0, Chloroform); Lit.^[73] $[\alpha]_D$ -33.6° (c 1.0, Chloroform); ^1H NMR (500.13 MHz, CDCl_3): δ 5.98–5.89 (m, 1H, CH_2CHCH_2), 5.33 (dq, 1H, CH_2CHCH_2), 5.21 (dq, 1H, CH_2CHCH_2), 4.38–4.32 (m, 2H, H-1, CH_2CHCH_2), 4.13 (ddt, 1H, CH_2CHCH_2), 3.86 (dq, 1H, $^3J_{H-6a,H-6b} = 2.84$ Hz, H-6a), 3.74–3.68 (m, 1H, H-6b), 3.63, 3.60, 3.55 (3 x s, 3 x 3H, 3 x CH_3), 3.25–3.21 (m, 1H, H-5), 3.19–3.15 (m, 2H, H-3, H-4), 3.03–2.99 (m, 1H, H-2), 1.99 (bq, 1H, OH-6); ^{13}C NMR (125.76 MHz, CDCl_3): δ 133.9 (CH_2CHCH_2), 117.3 (CH_2CHCH_2), 102.5 (C-1), 86.4, 79.5 (C-3, C-4), 83.9 (C-2), 74.9 (C-5), 70.4 (CH_2CHCH_2), 62.1 (C-6), 60.8, 60.6, 60.5 (CH_3); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z : ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 285.131, gef.: 285.131; Anal. Ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_6$: C: 54.95, H: 8.45. Gef.: C: 54.96, H: 8.35.

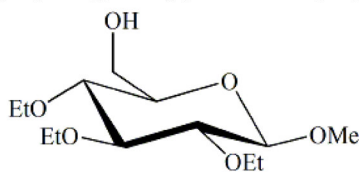
5.1.2.4.4 Phenyl-2,3,4-tri-*O*-methyl- β -D-glucopyranose (22)

Ausbeute: 937 mg; 75% farblose Kristalle; mp: 103–105 °C; R_f 0.38 (Petrolether/Essigester 1:1); $[\alpha]_D^{23}$ -109.1° (c 1.0, Chloroform); ^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3): δ 7.26–7.20 (m, 2H, C_6H_5), 7.01–6.91 (m, 3H, C_6H_5), 4.87–4.83 (m, 1H, H-1), 3.82 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-6a,H-6b}} = 11.90$ Hz, H-6a), 3.65 (dd, 1H, H-6b), 3.59, 3.59, 3.50, (3 x s, 3 x 3H, 3 x CH_3), 3.35–3.26 (m, 1H, $^3J_{\text{H-5,H-6a}} = 9.06$ Hz, H-5), 3.23–3.12 (m, 3H, H-2, H-3, H-4); ^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3): δ 157.1 ($i\text{-C}_6\text{H}_5$), 129.6, 116.5 ($m\text{-}, o\text{-C}_6\text{H}_5$), 122.73 ($p\text{-C}_6\text{H}_5$), 101.1 (C-1), 86.2, 83.6, 79.2 (C-2, C-3, C-4), 75.2 (C-5), 62.0 (C-6), 60.9, 60.6, 60.6 (3 x CH_3); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z : ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 321.131, gef.: 321.131; Anal. Ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_6$: C: 60.39, H: 7.43. Gef.: C: 60.18, H: 7.35.

5.1.2.4.5 Methyl-2,3,4-tri-*O*-ethyl- α -D-glucopyranosid (23)

Ausbeute: 835 mg; 75% farbloser Sirup; R_f 0.20 (Petolether/Essigester 2:1); $[\alpha]_D^{22}$ 139.3° (c 1.0, Chloroform); ^1H NMR (250.13 MHz, CDCl_3): δ 4.75 (d, 1H, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 3.47$ Hz, H-1), 3.97–3.52 (m, 10H, 3 x CH_2CH_3 , H-6a, H-6b, H-5, H-3), 3.39 (s, 3H, CH_3), 3.30–3.18 (m, 2H, H-2, H-4), 1.32–1.11 (m, 9H, 3 x CH_2CH_3); ^{13}C NMR (62.90 MHz, CDCl_3): δ 98.2 (C-1), 81.4 (C-3), 80.4, 78.0 (C-2, C-4), 70.7 (C-5), 68.7, 68.4, 67.1 (3 x CH_2CH_3), 62.1 (C-6), 55.0 (CH_3), 15.8, 15.7, 15.6 (3 x CH_2CH_3); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z : ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 301.162, gef.: 301.162; Anal. Ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_6$: C: 56.10, H: 9.42. Gef.: C: 55.87, H: 9.34.

5.1.2.4.6 Methyl-2,3,4-tri-*O*-ethyl- β -D-glucopyranosid (**24**)

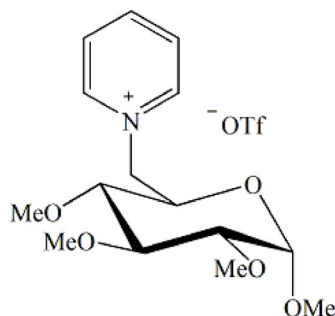


Ausbeute: 813 mg; 73% farblose Kristalle; mp: 83 °C; R_f 0.50 (Petrolether/Essigester 1:1); $[\alpha]_D^{21}$ -13.4° (c 1.0, Chloroform); ^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3): δ 4.21 (d, 1H, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 7.74$ Hz, H-1), 3.94–3.60 (m, 8H, 3 x CH_2CH_3 , H-6a, H-6b), 3.54 (s, 3H, CH_3), 3.31–3.22 (m, 3H, H-3, H-4, H-5), 3.10–3.00 (m, 1H, H-2), 1.99 (dd, 1H, OH-6), 1.26–1.16 (m, 9H, 3 x CH_2CH_3); ^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3): δ 104.6 (C-1), 82.1, (C-2), 84.5, 77.8, 75.0 (C-3, C-4, C-5), 68.9, 68.3, 68.3 (3 x CH_2CH_3), 62.1 (C-6), 57.3 (CH_3), 15.8, 15.7, 15.7 (CH_2CH_3); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z : ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 301.162, gef.: 301.162; Anal. Ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_6$: C: 56.10, H: 9.42. Gef.: C: 56.15, H: 9.25.

5.1.2.5 Einführung der Triflat-Fluchtgruppe an den Verbindungen **19**, **20**, **21**, **22**, **23** und **24** mit anschließender Quaternisierungreaktion mit Pyridin an den Verbindungen **25**, **26**, **27**, **28**, **29** und **30**

Die Verbindung **19**, **20**, **21**, **22**, **23** oder **24** (4.5 mmol) wird in abs. Dichlormethan (18 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Im Anschluss wird Pyridin (1.07 mL; 1.05 g; 13.3 mmol) hinzugefügt und die Reaktionslösung 2 Minuten gerührt. Dann wird Trifluormethansulfonsäureanhydrid (1.52 mL; 2.55 g; 9.04 mmol) innerhalb von 2 Minuten hinzugegeben und 10 Minuten bei 0 °C gerührt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle: EE) wird die Reaktionslösung mit Dichlormethan (20 mL) verdünnen und die org. Phase mit Wasser (1 x 15 mL), gesättigter wässrige NaHCO_3 -Lsg. (2 x 15 mL), Wasser (2 x 15 mL) gewaschen und mit NaSO_4 getrocknet. Das in Dichlormethan gelöste Rohprodukt **25**, **26**, **27**, **28**, **29** oder **30** wird mit Pyridin (1.14 mL, 2.10 g, 26.6 mmol) versetzt und am Rotationsverdampfer (40 °C; 700 mbar) eingedunstet. Die Aufarbeitung wird bei der jeweiligen Verbindung **31**, **32**, **33**, **34**, **35** oder **36** beschrieben.

5.1.2.5.1 *N*-(Methyl-6-deoxy-2,3,4-tri-*O*-methyl- α -D-glucopyranosid-6-yl)-pyridinium-trifluoromethanesulfonate (31)

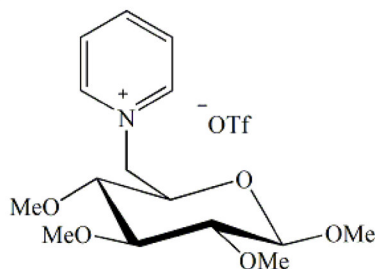


Aufarbeitung:

Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle: EE) wird das Rohprodukt mit entionisiertem Wasser (100 mL) aufgenommen, mit Dichlormethan (4 x 10 mL) und Diethylether (2 x 10 mL) gewaschen und die wässrige Phase eingengt. Das Rohprodukt wird in etwas Methanol gelöst und mit Aktivkohle versetzt. Das Gemisch wird filtriert, die methanolische Phase eingengt und das Produkt am Hochvacuum bei 40 °C getrocknet.

Ausbeute: 1.69 g; 84 % farbloser Sirup; R_f 0 (Essigester); $[\alpha]_D^{23}$ 75.1° (c 1.0, Methanol); ^{19}F NMR (282.38 MHz, MeOD): δ -80.06; ^1H NMR (500.13 MHz, MeOD): δ 9.01–8.96 (m, 2H, *o*-C₅H₅N), 8.68–8.63 (m, 1H, *p*-C₅H₅N), 8.17–8.12 (m, 2H, *m*-C₅H₅N), 5.05 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-6a,H-5}} = 2.68$ Hz, H-6a), 4.82 (d, 1H, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 3.44$ Hz, H-1), 4.77 (dd, 1H, H-6b), 3.90 (dt, 1H, H-5), 3.63, 3.58, 3.45 (3 x s, 3 x 3H, 3 x CH₃), 3.48–3.42 (m, 1H, H-3), 3.24 (dd, 1H, H-2), 3.05 (dd, 1H, H-4), 2.94 (s, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (125.76 MHz, MeOD): δ 147.7 (*p*-C₅H₅N), 147.1 (*o*-C₅H₅N), 129.4 (*m*-C₅H₅N), 98.9 (C-1), 84.6 (C-3), 82.8 (C-2), 82.0 (C-4), 71.0 (C-5), 63.6 (C-6), 61.2, 61.1, 59.1, 55.6 (4 x CH₃); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z : ber. für C₁₅H₂₄NO₅ [M]⁺: 298.165, gef.: 298.165; HRMS (ESI-TOF/MS(-)), m/z : ber. für CF₃O₃S [M]⁻: 148.953, gef.: 148.953; Anal. Ber. für C₁₆H₂₄F₃NO₈S: C: 48.84; H: 6.92; N: 3.56. Gef.: C: 48.35; H: 6.92; N: 3.45.

5.1.2.5.2 *N*-(Methyl-6-deoxy-2,3,4-tri-*O*-methyl- β -D-glucopyranosid-6-yl)-pyridinium-trifluoromethanesulfonate (32)

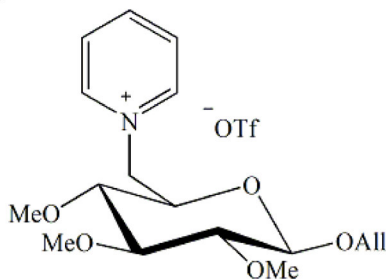


Aufarbeitung:

Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle: EE) wird das Rohprodukt mit entionisierten Wasser (100 mL) aufgenommen, mit Dichlormethan (4 x 10 mL) und Diethylether (2 x 10 mL) gewaschen und die wässrige Phase eingengt. Das Rohprodukt wird in etwas Methanol gelöst und mit Aktivkohle versetzt. Das Gemisch wird filtriert, die methanolische Phase eingengt und das Produkt am Hochvacuum bei 40 °C getrocknet.

Ausbeute: 1.73 g; 86 % farbloser Sirup; R_f 0 (Essigester); $[\alpha]_{\text{D}}^{21.3} -15.7^\circ$ (c 1.00, Methanol); ^{19}F NMR (282.38 MHz, D_2O): δ -78.85; ^1H NMR (300.13 MHz, MeOD): δ 8.99–8.93 (m, 2H, *o*- $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$), 8.65 (t, 1H, *p*- $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$), 8.19–8.10 (m, 2H, *m*- $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$), 5.07 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-6a,H-5}} = 2.64$ Hz, H-6a), 4.76 (dd, 1H, H-6b), 4.12 (d, 1H, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 7.74$ Hz, H-1), 3.74 (dt, 1H, $^3J_{\text{H-4,H-5}} = 9.44$ Hz, H-5), 3.62, 3.61, 3.50, 3.26 (4 x s, 4 x 3H, 4 x CH_3), 3.26–3.20 (m, 2H, $^3J_{\text{H-3,H-4}} = 9.06$ Hz, H-3), 3.06 (pt, 1H, H-4), 2.94 (pt, 1H, H-2); ^{13}C NMR (75.47 MHz, MeOD): δ 147.7 (*p*- $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$), 147.1 (*o*- $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$), 129.3 (*m*- $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$), 105.5 (C-1), 87.3 (C-3), 85.0 (C-2), 82.0 (C-4), 74.1 (C-5), 63.7 (C-6), 61.3, 61.0, 60.9, 57.3 (4 x CH_3); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z : ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NaNO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 298.165, gef.: 298.165; Anal. Ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_8\text{S}$: C: 42.95, H: 5.41, N: 3.13. Gef.: C: 43.15, H: 5.63, N: 2.87.

5.1.2.5.3 *N*-(Allyl-6-deoxy-2,3,4-tri-*O*-methyl- β -D-glucopyranosid-6-yl)-pyridinium-trifluoromethanesulfonate (33)

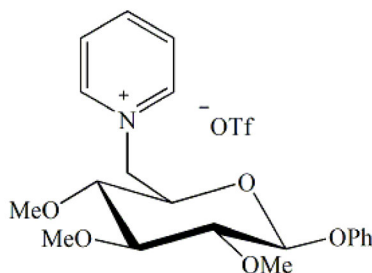


Aufarbeitung:

Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle: EE) wird das Rohprodukt mit entionisierten Wasser (100 mL) aufgenommen, mit Dichlormethan (4 x 10 mL) und Diethylether (2 x 10 mL) gewaschen und die wässrige Phase eingengt. Das Rohprodukt wird in etwas Methanol gelöst und mit Aktivkohle versetzt. Das Gemisch wird filtriert, die methanolische Phase eingengt und das Produkt am Hochvacuum bei 40 °C getrocknet.

Ausbeute: 1.81 g; 85% farblose Kristalle (kristallisierte nach längerem stehen ohne Lösungsmittel); mp: 66–70 °C; R_f 0 (Essigester); $[\alpha]_D^{22}$ -19.4° (c 1.1, Methanol); ^{19}F NMR (282.38 MHz, MeOD): δ -80.08; ^1H NMR (500.13 MHz, MeOD): δ 8.96–8.93 (m, 2H, *o*-C₅H₅N), 8.68–8.63 (m, 1H, *p*-C₅H₅N), 8.18–8.13 (m, 1H, *m*-C₅H₅N), 5.84–5.75 (m, 1H, CH₂CHCH₂), 5.14 (dq, 1H, CH₂CHCH₂), 5.09–5.04 (m, 2H, CH₂CHCH₂, H-6a), 4.75 (dd, 1H, $^3J_{H-5,H-6b}$ = 9.18 Hz, H-6b), 4.26 (d, 1H, $^3J_{H-1,H-2}$ = 7.65 Hz, H-1), 4.02 (ddt, 1H, CH₂CHCH₂), 3.87 (ddt, 1H, CH₂CHCH₂), 3.74 (dt, 1H, $^3J_{H-4,H-5}$ = 9.56 Hz, H-5), 3.62, 3.61, 3.53 (3 x s, 3 x 3H, 3 x CH₃), 3.25 (pt, 1H, H-3), 3.07 (pt, 1H, H-4), 2.99 (dd, 1H, H-2); ^{13}C NMR (125.76 MHz, MeOD): δ 147.7 (*p*-C₅H₅N), 147.1 (*o*-C₅H₅N), 135.4 (CH₂CHCH₂), 129.3 (*m*-C₅H₅N), 117.4 (CH₂CHCH₂), 103.8 (C-1), 87.3 (C-3), 85.1 (C-2), 82.0 (C-4), 74.2 (C-5), 71.5 (CH₂CHCH₂), 63.7 (C-6), 61.2, 61.0, 61.0 (3 x CH₃); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z : ber. für C₁₇H₂₆NO₅ [M]⁺: 324.181, gef.: 324.180; HRMS (ESI-TOF/MS(-)), m/z : ber. für CF₃O₃S [M]⁻: 148.953, gef.: 148.953; Anal. Ber. für C₁₈H₂₆F₃NO₈S: C: 45.66, H: 5.54, N: 2.96, S: 6.77. Gef.: C: 45.61, H: 5.52, N: 2.75, S: 6.91.

5.1.2.5.4 *N*-(Phenyl-6-deoxy-2,3,4-tri-*O*-methyl- β -D-glucopyranosid-6-yl)-pyridinium-trifluoromethanesulfonate (34)

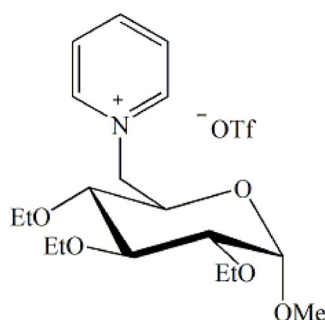


Aufarbeitung:

Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle: EE) wird das Rohprodukt mit Dichlormethan (100 mL) aufgenommen und mit Wasser (2 x 20 mL) gewaschen. Die org. Phase wird eingengt und das Produkt aus Ethanol kristallisiert.

Ausbeute: 1.10 g; 48% farblose Kristalle; mp: 164–172 °C (Ethanol); R_f 0 (Essigester); $[\alpha]_D^{22}$ -41.5° (c 0.7, Aceton); ^{19}F NMR (282.38 MHz, MeOD): δ -80.08; ^1H NMR (300.13 MHz, MeOD): δ 8.86 (dd, 2H, *m*-C₅H₅N), 8.64–8.57 (m, 1H, *p*-C₅H₅N), 8.01 (dd, 2H, *o*-C₅H₅N), 7.16–7.07 (m, 2H, C₆H₅), 7.01–6.94 (m, 1H, C₆H₅), 6.61–6.55 (m, 2H, C₆H₅), 5.10 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-6a,H-6b}}$ = 13.41 Hz, H-6a), 4.89 (d, 1H, $^3J_{\text{H-1,H-2}}$ = 7.55 Hz, H-1), 4.74 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-5,H-6b}}$ = 9.82 Hz, H-6b), 3.94 (dt, 1H, H-5), 3.66 (s, 6H, 2 x CH₃), 3.63 (s, 3H, CH₃), 3.37 (q, 1H, $^3J_{\text{H-3,H-4}}$ = 8.69 Hz, H-3), 3.29–3.25 (m, 1H, H-2), 3.21 (q, 1H, H-4); ^{13}C NMR (75.47 MHz, MeOD): δ 158.0 (*i*-C₆H₅), 147.6 (*p*-C₅H₅N), 147.0 (*m*-C₅H₅N), 129.2 (*o*-C₅H₅N), 129.3, 123.9, 117.7 (C₆H₅), 101.4 (C-1), 87.4 (C-3), 83.9 (C-2), 82.1 (C-4), 74.4 (C-5), 63.6 (C-6), 61.4, 61.2, 61.1 (3 x CH₃); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), *m/z*: ber. für C₁₇H₂₆NNaO₅ [M]⁺: 324.181, gef.: 324.180; HRMS (ESI-TOF/MS(-)), *m/z*: ber. für CF₃O₃S [M]⁻: 148.953, gef.: 148.953; Anal. Ber. für C₂₁H₂₆F₃NO₈S: C: 49.50, H: 5.14, N: 2.75. Gef.: C: 49.70, H: 5.35, N: 2.58.

5.1.2.5.5 *N*-(Methyl-6-deoxy-2,3,4-tri-*O*-ethyl- α -D-glucopyranosid-6-yl)-pyridinium-trifluoromethanesulfonate (35)



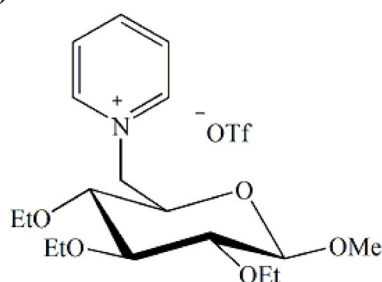
Aufarbeitung:

Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle: EE) wird das Rohprodukt mit entionisierten Wasser (100 mL) aufgenommen, mit Dichlormethan (4 x 10 mL) und Diethylether (2 x 10 mL) gewaschen und die wässrige Phase eingengt. Das Rohprodukt wird in etwas Methanol gelöst und mit Aktivkohle versetzt. Das Gemisch wird filtriert, die methanolische Phase eingengt und das Produkt am Hochvacuum bei 40 °C getrocknet.

Ausbeute: 2.09 g; 95% farbloser Sirup; R_f 0 (Essigester); $[\alpha]_D^{22}$ 67.1° (c 1.0, Methanol); ^{19}F NMR (282.38 MHz, MeOD): δ -80.06; ^1H NMR (300.13 MHz, MeOD): δ 9.03 (d, 2H, *o*-C₅H₅N), 8.74–8.65 (m, 1H, *p*-C₅H₅N), 8.19 (t, 2H, *m*-C₅H₅N), 5.09 (dd, 1H, H-6a), 4.84–4.73 (m, 2H, H-1, H-6b), 4.07–3.62 (m, 7H, H-5, 3 x CH₂CH₃), 3.57 (pt, 1H, H-3), 3.39–3.32 (m,

¹H, H-2, liegt unter Lösungsmittel-Signal), 3.21 (dd, 1H, $^3J_{H-3,H-4} = 9.06$ Hz, H-4), 2.95 (s, 3H, CH₃), 1.35–1.18 (m, 9H, 3 x CH₂CH₃); ¹³C NMR (75.48 MHz, MeOD): δ 147.7 (*p*-C₅H₅N), 147.1 (*o*-C₅H₅N), 129.3 (*m*-C₅H₅N), 99.6 (C-1), 82.7 (C-3), 81.3 (C-2), 80.6 (C-4), 71.2 (C-5), 69.9, 69.8, 68.0 (3 x CH₂CH₃), 63.8 (C-6), 55.6 (CH₃), 16.3, 16.2, 16.0 (3 x CH₂CH₃); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z: ber. für C₁₉H₃₀NO₅ [M+]⁺: 340.212, gef.: 340.212; HRMS (ESI-TOF/MS(-)), m/z: ber. für CF₃SO₃ [M-]⁻: 148.953, gef.: 148.952; Anal. Ber. für C₁₉H₃₀F₃NO₈S: C: 46.62, H: 6.18, N: 2.86, S: 6.55. Gef.: C: 46.29, H: 6.32, N: 2.67, S: 6.71.

5.1.2.5.6 *N*-(Methyl-6-deoxy-2,3,4-tri-*O*-ethyl-β-D-glucopyranosid-6-yl)-pyridinium-trifluoromethanesulfonate (36)



Aufarbeitung:

Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle: EE) wird das Rohprodukt mit entionisierten Wasser (100 mL) aufgenommen, mit Dichlormethan (4 x 10 mL) und Diethylether (2 x 10 mL) gewaschen und die wässrige Phase eingengt. Das Rohprodukt wird in etwas Methanol gelöst und mit Aktivkohle versetzt. Das Gemisch wird filtriert, die methanolische Phase eingengt und das Produkt am Hochvacuum bei 40 °C getrocknet.

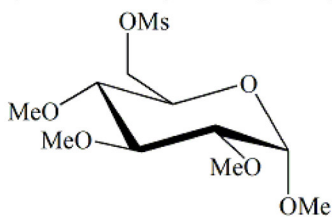
Ausbeute: 1.81 g; 82% farblose Kristalle; mp: 114–116 °C; *R_f* 0 (Essigester); [α]_D²³ -18.0 (*c* 1.0, Methanol); ¹⁹F NMR (282.38 MHz, MeOD): δ -80.06; ¹H NMR (300.13 MHz, MeOD): δ 8.97 (dd, 2H, *p*-C₅H₅N), 8.68–8.61 (m, 1H, *o*-C₅H₅N), 8.15 (dd, 2H, *m*-C₅H₅N), 5.07 (dd, 1H, $^3J_{H-6a,H-6b} = 13.41$ Hz, H-6a), 4.75 (dd, 1H, H-6b), 4.09 (d, 1H, $^3J_{H-1,H-2} = 7.74$ Hz, H-1), 4.02–3.56 (m, 7H, 3 x CH₂CH₃, H-5), 3.34–3.28 (m, 1H, H-3), 3.22 (s, 3H, CH₃), 3.17 (pt, 1H, H-4), 3.03 (dd, 1H, H-2), 1.27, 1.21, 1.14 (3 x t, 3 x 3H, 3 x CH₂CH₃); ¹³C NMR (75.47 MHz, MeOD): δ 147.7 (*o*-C₅H₅N), 147.1 (*p*-C₅H₅N), 129.2 (*m*-C₅H₅N), 105.6 (C-1), 85.6 (C-3), 83.4 (C-2), 80.7 (C-4), 74.3 (C-5), 70.1, 69.7, 69.4 (3 x CH₂CH₃), 63.9 (C-6), 57.38 (CH₃), 16.3, 16.2, 16.1 (3 x CH₂CH₃); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z: ber. für C₁₈H₃₀NO₅ [M+H]⁺: 340.212, gef.: 340.212; HRMS (ESI-TOF/MS(-)), m/z: ber. für CF₃O₃S [M-]⁻: 94.981, gef.:

148.953; Anal. Ber. für $C_{19}H_{30}F_3NO_8S$: C: 46.62, H: 6.18, N: 2.86. Gef.: C: 46.51, H: 6.09, N: 2.99.

5.1.2.6 Einführung der Mesyl-Fluchtgruppe an den Verbindungen 19, 20 und 21

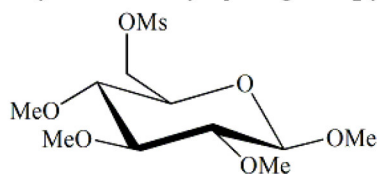
Die Verbindung **19**, **20** oder **21** (3.5 mmol) wird in Pyridin (20 mL) gelöst und mit Mesylchlorid (0.39 mL; 0.58 g; 5.0 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für 12 Stunden gerührt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EE 1:1) wird das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan (100 mL) verdünnt und die org. Phase wird mit Wasser (1 x 20 mL), 15 %iger wässriger $NaHSO_4$ -Lsg. (3 x 20 mL) und Wasser (1 x 20 mL) gewaschen. mit $NaSO_4$ getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 2:1) und die Verbindung **37**, **38** oder **39** wird isoliert.

5.1.2.6.1 Methyl-2,3,4-tri-*O*-methyl-6-*O*-mesyl- α -D-glucopyranosid (**37**)



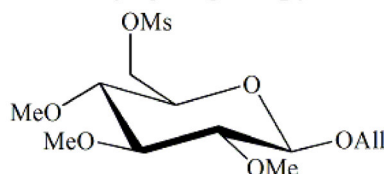
Ausbeute: 1.05 g; 95% farbloser Sirup; R_f 0.18 (Petrolether/Essigester 1:1); $[\alpha]_D^{21}$ 130.2° (c 1.0, Chloroform); 1H NMR (500.13 MHz, $CDCl_3$): δ 4.82 (d, 1H, $^3J_{H-1,H-2}$ = 3.78 Hz, H-1), 4.43–4.40 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.73 (dt, 1H, H-5), 3.62, 3.57, 3.52, 3.42 (4 x s, 4 x 3H, 4 x CH_3), 3.55–3.50 (m, 1H, H-3), 3.19 (dd, 1H, H-2), 3.11 (dd, 1H, H-4), 3.06 (s, 3H, SO_2CH_3); ^{13}C NMR (125.76 MHz, $CDCl_3$): δ 97.6 (C-1), 83.4 (C-3), 81.6 (C-2), 78.9 (C-4), 68.6 (C-5), 68.6 (C-6), 60.9, 60.6, 59.1, 55.4 (4 x CH_3), 37.6 (SO_2CH_3); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z : ber. für $C_{11}H_{22}NaO_8S$ $[M+Na]^+$: 337.093, gef.: 337.093; Anal. Ber. für $C_{11}H_{22}O_8S$: C: 42.03, H: 7.05, S: 10.20. Gef.: C: 42.07, H: 7.95, S: 9.94.

5.1.2.6.2 Methyl-2,3,4-tri-*O*-methyl-6-*O*-mesyl- β -D-glucopyranosid (**38**)



Ausbeute: 1.05 g; 95% farbloser Sirup; R_f : 0.60 (Essigester); $[\alpha]_D^{23}$ -17.7° (c 1.0, Chloroform); ^1H NMR (500.13 MHz, CDCl_3): δ 4.48 (dd, 1H, $^3J_{H-6a,H-5} = 2.21$ Hz, H-6a), 4.38 (dd, 1H, $^3J_{H-6a,H-6b} = 11.35$ Hz, H-6b), 4.18 (d, 1H, $^3J_{H-1,H-2} = 7.88$ Hz, H-1), 3.62, 3.56, 3.52 (4 x s, 4 x 3H, 4 x CH_3), 3.40 (ddd, 1H, $^3J_{H-4,H-5} = 9.77$ Hz, H-5), 3.18 (pt, 1H, $^3J_{H-3,H-4} = 8.83$ Hz, H-3), 3.10 (pt, 1H, H-4), 3.06 (s, 3H, SO_2CH_3), 2.96 (pt, 1H, H-2); ^{13}C NMR (125.76 MHz, CDCl_3): δ 104.2 (C-1), 86.3 (C-3), 83.6 (C-2), 78.7 (C-4), 72.7 (C-5), 68.5 (C-6), 60.8, 60.5, 60.4, 57.1 (4 x CH_3), 37.7 (SO_2CH_3); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z : ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{O}_8\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 337.093, gef.: 337.093; Anal. Ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{O}_8\text{S}$: C: 42.03, H: 7.05, S: 10.20. Gef.: C: 42.21, H: 7.08, S: 10.08.

5.1.2.6.3 Allyl-2,3,4-*O*-methyl-6-*O*-mesyl- β -D-glucopyranose (39)



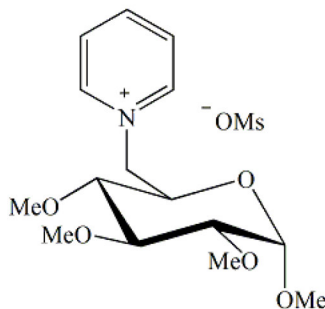
Ausbeute: 977 mg; 82% farbloser Sirup; R_f 0.61 (Essigester); $[\alpha]_D^{23}$ -26.6° (c 1.1, Chloroform); ^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3): δ 5.99–5.85 (m, 1H, CH_2CHCH_2), 5.32 (dq, 1H, CH_2CHCH_2), 5.21 (dq, 1H, CH_2CHCH_2), 4.49 (dd, 1H, $^3J_{H-6a,H-5} = 2.08$ Hz, H-6a), 4.40–4.30 (m, 3H, H-1, H-6b, 0.5 x CH_2CHCH_2), 4.12 (ddt, 1H, 0.5 x CH_2CHCH_2), 3.63, 3.59, 3.56 (3 x s, 3 x 3H, 3 x CH_3), 3.40 (ddd, 1H, H-5), 3.22–3.07 (m, 2H, H-3, H-4), 3.06 (s, 3H, SO_2CH_3), 3.02 (dd, 1H, H-2); ^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3): δ 133.7 (CH_2CHCH_2), 117.4 (CH_2CHCH_2), 102.3 (C-1), 86.3 (C-3), 83.6 (C-2), 78.7 (C-4), 72.7 (C-5), 70.3 (CH_2CHCH_2), 68.6 (C-6), 60.9, 60.6, 60.6 (3 x CH_3), 37.7 (SO_2CH_3); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z : ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{NaO}_8\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 363.108, gef.: 363.109; Anal. Ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{S}$: C: 45.87, H: 7.11, S: 9.42. Gef.: C: 45.83, H: 7.23, S: 9.70.

5.1.2.7 Quaternisierungsreaktion mit Pyridin an den Verbindungen 37, 38 und 39

Die Verbindung **37**, **38** oder **39** (3.0 mmol) wird in Pyridin (5 mL) gelöst und das Reaktionsgemisch für ca. 3 Stunden auf 125°C erhitzt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle: EE) wird das Rohprodukt mit entionisiertem Wasser (100 mL) aufgenommen, mit Dichlormethan (4 x 10 mL) und Diethylether (2 x 10 mL) gewaschen und die wässrige Phase

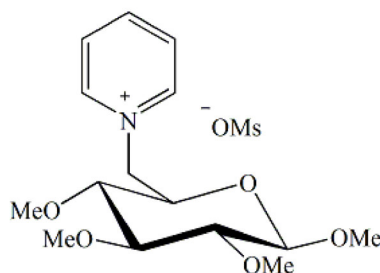
eingengt. Das Rohprodukt wird in wenig Methanol gelöst und mit Aktivkohle versetzt. Nach Filtration des Gemisches wird die methanolische Phase eingengt und das Produkt im Hochvacuum bei 40 °C getrocknet. Auf diese Weise wird die Verbindung **40**, **41** oder **42** isoliert.

5.1.2.7.1 *N*-(Methyl-6-deoxy-2,3,4-tri-*O*-methyl- α -D-glucopyranosid-6-yl)-pyridinium-mesylat (**40**)



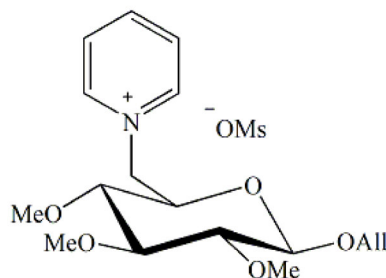
Ausbeute: 1.06 g; 90% gelblicher Feststoff; mp: 122–126 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ 89.5° (*c* 1.0, Methanol); ^1H NMR (250.13 MHz, MeOD): δ 9.05–8.96 (m, 2H, *o*-C₅H₅N), 8.72–8.61 (m, 1H, *p*-C₅H₅N), 8.22–8.10 (m, 2H, *m*-C₅H₅N), 5.06 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-6a,H-5}} = 2.84$ Hz, H-6a), 4.85–4.72 (m, 2H, H-1, H-6b), 3.90 (dt, 1H, H-5), 3.63, 3.58, 3.45 (3 x s, 3 x 3H, 3 x CH₃), 3.49–3.38 (m, 1H, H-3), 3.24 (dd, 1H, H-2), 3.06 (dd, 1H, H-4), 2.96 (s, 3H, CH₃), 2.70 (s, 3H, SO₃CH₃); ^{13}C NMR (62.89 MHz, MeOD): δ 147.7 (*p*-C₅H₅N), 147.1 (*o*-C₅H₅N), 129.4 (*m*-C₅H₅N), 98.9 (C-1), 84.6 (C-3), 82.8 (C-2), 82.0 (C-4), 71.0 (C-5), 63.6 (C-6), 61.2, 61.2, 59.1, 55.6 (4 x CH₃), 39.7 (SO₃CH₃); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), *m/z*: ber. für C₁₅H₂₄NO₅ [M]⁺: 298.165, gef.: 298.165; HRMS (ESI-TOF/MS(-)), *m/z*: ber. für CH₃O₃S [M]⁻: 94.981, gef.: 94.981; Anal. Ber. für C₁₆H₂₇NO₈S: C: 48.84; H: 6.92; N: 3.56. Gef.: C: 47.91; H: 6.93; N: 3.45.

5.1.2.7.2 *N*-(Methyl-6-deoxy-2,3,4-tri-*O*-methyl- β -D-glucopyranosid-6-yl)-pyridinium-mesylat (**41**)



Ausbeute: 1.11 g; 94%; mp: 60–63 °C (Dichlormethan/Diethylether); $[\alpha]_{\text{D}}^{27}$ -23.2 (*c* 1.0, Methanol); ^1H NMR (300.13 MHz, MeOD): δ 9.03–8.98 (d, 2H, *o*-Pyridin), 8.73–8.65 (m, 1H, *p*-Pyridin), 8.23–8.15 (m, 2H, *m*-Pyridin), 5.11 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-6a,H-5}} = 2.83$ Hz, H-6a), 4.81 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-6b,H-5}} = 9.25$ Hz, H-6b), 4.16 (d, 1H, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 7.74$ Hz, H-1), 3.78 (dt, 1H, $^3J_{\text{H-4,H-5}} = 9.44$ Hz, H-5), 3.66, 3.64, 3.54 (3 x s, 3 x 3H, 3 x CH₃), 3.29 (s, 3H, CH₃), 3.32–3.24 (m, 1H, H-3), 3.10 (dd, 1H, H-4), 2.98 (dd, 1H, H-2), 2.73 (s, 3H, SO₃CH₃); ^{13}C NMR (300.13 MHz, MeOD): δ 147.7 (*p*-Pyridin), 147.1 (*o*-Pyridin), 129.3 (*m*-Pyridin), 105.5 (C-1), 87.4 (C-3), 85.1 (C-2), 82.0 (C-4), 74.2 (C-5), 63.7 (C-6), 61.3, 61.0, 60.9 (3 x CH₃), 57.3 (CH₃), 39.6 (SO₃CH₃); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), *m/z*: ber. für C₁₅H₂₄NO₅ [M]⁺: 298.165, gef.: 298.165; HRMS (ESI-TOF/MS(-)), *m/z*: ber. für CH₃O₃S [M]⁻: 94.981, gef.: 94.981; Anal. Ber. für C₁₆H₂₇NO₈S: C: 48.84, H: 6.92, N: 3.56, S: 8.15. Gef.: C: 48.65, H: 7.14, N: 3.49, S: 8.07, mit V₂O₅ gemessen.

5.1.2.7.3 *N*-(Allyl-6-deoxy-2,3,4-tri-*O*-methyl- β -D-glucopyranosid-6-yl)-pyridinium-mesylat (42)



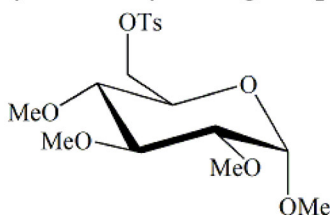
Ausbeute: 1.13 g; 90% farbloser Sirup; $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -18.4° (*c* 1.0, Methanol); ^1H NMR (300.13 MHz, MeOD): δ 8.99–8.94 (m, 2H, *o*-C₅H₅N), 8.67 (tt, 1H, *p*-C₅H₅N), 8.20–8.13 (m, 2H, *m*-C₅H₅N), 5.86–5.72 (m, 1H, CH₂CHCH₂), 5.14 (dq, 1H, CH₂CHCH₂), 5.10–5.08 (m, 1H, CH₂CHCH₂), 5.07–5.03 (m, 1H, H-6a), 4.76 (dd, 1H, H-6b), 4.26 (d, 1H, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 7.93$ Hz, H-1), 4.03 (ddt, 1H, CH₂CHCH₂), 3.86 (ddt, 1H, CH₂CHCH₂), 3.74 (dt, 1H, H-5), 3.63, 3.61, 3.53 (3 x s, 3 x 3H, 3 x CH₃), 3.25 (pt, 1H, $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 8.88$ Hz, H-3), 3.07 (dd, 1H, H-4), 2.99 (dd, 1H, H-2), 2.69 (s, 3H, SO₃CH₃); ^{13}C NMR (75.47 MHz, MeOD): δ 147.7 (*p*-C₅H₅N), 147.1 (*o*-C₅H₅N), 135.4 (CH₂CHCH₂), 129.3 (*m*-C₅H₅N), 117.4 (CH₂CHCH₂), 103.8 (C-1), 87.4 (C-3), 85.1 (C-2), 82.0 (C-4), 74.2 (C-5), 71.4 (CH₂CHCH₂), 63.7 (C-6), 61.3, 61.0, 61.0 (3 x CH₃), 39.7 (SO₃CH₃); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), *m/z*: ber. für C₁₇H₂₆NO₅ [M]⁺: 324.181, gef.: 324.181; HRMS (ESI-TOF/MS(-)), *m/z*: ber. für CH₃O₃S [M]⁻: 94.981, gef.:

94.981; Anal. Ber. für $C_{18}H_{29}NO_8S$: C: 51.54, H: 6.97, N: 3.34. Gef.: C: 50.83, H: 6.97, N: 3.25.

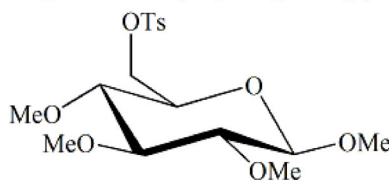
5.1.2.8 Einführung der Tosyl-Fluchtgruppe an den Verbindungen 19, 20 und 21

Die Verbindung **19**, **20**, **21**, **22** oder **24** (3.5 mmol) wird in Pyridin (25 mL) gelöst und mit Tosylchlorid (0.95 g; 5.0 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für 12 Stunden gerührt und nach vollständiger Reaktion mit Dichlormethan (100 mL) verdünnt. Die org. Phase wird mit Wasser (1 x 20 mL), 15 %iger wässriger $NaHSO_4$ -Lsg. (3 x 20 mL) und Wasser (1 x 20 mL) gewaschen, mit $NaSO_4$ getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 2:1) und die Verbindung **43**, **44**, **45**, **46** oder **47** wird isoliert.

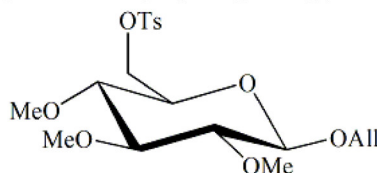
5.1.2.8.1 Methyl-2,3,4-tri-*O*-methyl-6-*O*-tosyl- α -D-glucopyranosid (**43**)



Ausbeute: 1.23 g; 90% farbloser Sirup; R_f 0.36 (Petrolether/Essigester 1:1); $[\alpha]_D^{21}$ 100.5° (c 1.0, Chloroform); 1H NMR (500.13 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85–7.80 (m, 2H, $SO_2(C_6H_4)CH_3$), 7.39–7.32 (m, 2H, $SO_2(C_6H_4)CH_3$), 4.73 (d, 1H, $^3J_{H-1,H-2} = 3.59$ Hz, H-1), 4.31–4.18 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.67–3.61 (m, 1H, H-5), 3.60, 3.49, 3.47, 3.35 (4 x s, 4 x 3H, 4 x CH_3), 3.54–3.49 (m, 1H, H-3), 3.15–3.02 (m, 2H, H-2, H-4), 2.46 (s, 3H, $SO_2(C_6H_4)CH_3$); ^{13}C NMR (75.47 MHz, $CDCl_3$): δ 144.8, 133.1 (p -, i - $SO_2(C_6H_4)CH_3$), 129.8 ($SO_2(C_6H_4)CH_3$), 128.0 ($SO_2(C_6H_4)CH_3$), 97.4 (C-1), 83.4 (C-3), 81.5 (C-2), 78.8 (C-4), 68.9 (C-6), 68.5 (C-5), 60.8, 60.5, 59.0, 55.3 (4 x CH_3), 21.6 ($SO_2(C_6H_4)CH_3$); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z : ber. für $C_{17}H_{26}NaO_8S$ $[M+Na]^+$: 413.124, gef.: 413.125; Anal. Ber. für $C_{17}H_{26}O_8S$: C: 52.29, H: 6.71. Gef.: C: 52.25, H: 6.91.

5.1.2.8.2 Methyl-2,3,4-tri-*O*-methyl-6-*O*-tosyl- β -D-glucopyranosid (44)

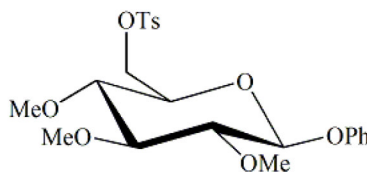
Ausbeute: 1.23 g; 90%; mp: 65–68 °C (Essigester/Petrolether); R_f : 0.61 (Petrolether/Essigester 1:1); $[\alpha]_D^{22}$ -12.4° (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3): δ 7.85–7.78 (m, 2H, $\text{SO}_2(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_3$), 7.38–7.31 (m, 2H, $\text{SO}_2(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_3$), 4.27 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-6a,H-6b}} = 10.58$ Hz, H-6a), 4.19 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-5,H-6b}} = 5.10$ Hz, H-6b), 4.09 (d, 1H, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 7.74$ Hz, H-1), 3.60, 3.54, 3.48, 3.53 (4 x s, 4 x 3H, 4 x CH_3), 3.35 (dt, 1H, $^3J_{\text{H-4,H-5}} = 9.63$ Hz, H-5), 3.14 (pt, 1H, $^3J_{\text{H-2,H-3}} = 8.69$ Hz, H-3), 3.03 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-3,H-4}} = 8.88$ Hz, H-4), 2.97 (dd, 1H, H-2), 2.45 (s, 3H, $\text{SO}_2(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (62.89 MHz, CDCl_3): δ 144.8, 133.0, 129.8, 128.0 ($\text{SO}_2(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_3$), 103.9 (C-1), 86.3 (C-3), 83.4 (C-2), 78.8 (C-4), 72.5 (C-5), 68.7 (C-6), 60.7, 60.4, 60.4, 56.8 (4 x CH_3), 21.6 ($\text{SO}_2(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_3$); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z : ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NaO}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 413.124, gef.: 413.124; Anal. Ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_8\text{S}$: C: 52.29, H: 6.71, S: 8.21. Gef.: C: 52.34, H: 6.70, S: 8.18.

5.1.2.8.3 Allyl-2,3,4-tri-*O*-methyl-6-*O*-tosyl- β -D-glucopyranose (45)

Ausbeute: 1.17 g; 80% farbloser Feststoff; mp: 54–57 °C (Essigester/Petrolether); R_f 0.35 (Petrolether/Essigester 2:1); $[\alpha]_D^{21}$ -21.7 (c 1.0, Chloroform); ^1H NMR (300.13 MHz, DMSO): δ 7.84–7.76 (m, 2H, $\text{SO}_2(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_3$), 7.53–7.45 (m, 2H, $\text{SO}_2(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_3$), 5.94–5.79 (m, 1H, CH_2CHCH_2), 5.26 (dq, 1H, CH_2CHCH_2), 5.16 (dq, 1H, CH_2CHCH_2), 4.36 (d, 1H, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 7.74$ Hz, H-1), 4.18–4.09 (m, 3H, H-6a, H-6b, CH_2CHCH_2), 3.95 (ddt, 1H, CH_2CHCH_2), 3.49–3.40 (m, 1H, H-5), 3.46, 3.43, 3.31 (3 x s, 3 x 3H, 3 x CH_3), 3.14 (pt, 1H, $^3J_{\text{H-3,H-4}} = 9.06$ Hz, H-3), 2.96 (pt, 1H, H-4), 2.82 (dd, 1H, H-2), 2.42 (s, 3H, $\text{SO}_2(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (300.13 MHz, DMSO): δ 145.0 ($\text{SO}_2(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_3$), 134.4 (CH_2CHCH_2), 132.2 ($\text{SO}_2(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_3$), 130.1 ($\text{SO}_2(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_3$), 127.6 ($\text{SO}_2(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_3$), 116.4 (CH_2CHCH_2), 101.3 (C-1), 85.1 (C-3), 83.0 (C-2), 78.1 (C-4), 71.4 (C-5), 69.1, 69.0 (CH_2CHCH_2 , C-6), 59.8, 59.7, 59.4 (CH_3), 21.0 ($\text{SO}_2(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_3$); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z : ber. für

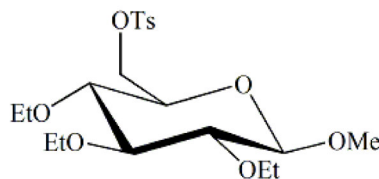
$C_{19}H_{28}NaO_8S$ $[M+Na]^+$: 439.140, gef.: 439.141; Anal. Ber. für $C_{19}H_{28}O_8S$: C: 54.79, H: 6.78, S: 7.70. Gef.: C: 54.78, H: 6.75, S: 7.65.

5.1.2.8.4 Phenyl-2,3,4-tri-*O*-methyl-6-*O*-tosyl- β -D-glucopyranose (46)



Ausbeute 1.54 g; 97% farblose Sirup; R_f 0.46 (Petrolether/Essigester 2:1); $[\alpha]_D^{22}$ -58.5° (c 1.0, Chloroform); 1H NMR (300.13 MHz, DMSO): δ 7.77–7.71 (m, 2H, C_6H_5 , $SO_2(C_6H_4)CH_3$), 7.40–7.26 (m, 4H, C_6H_5 , $SO_2(C_6H_4)CH_3$), 7.08–6.94 (m, 3H, C_6H_5 , $SO_2(C_6H_4)CH_3$), 5.06 (d, 1H, $^3J_{H-1,H-2} = 7.74$ Hz, H-1), 4.21–4.09 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.82–3.73 (m, 1H, H-5), 3.52, 3.50, 3.35, (3 x s, 3 x 3H, 3 x CH_3), 3.32–3.25 (m, 1H, H-3), 3.11 (dd, 1H, H-2), 3.06 (dd, 1H, H-4), 2.36 (s, 3H, $SO_2(C_6H_4)CH_3$); ^{13}C NMR (75.47 MHz, DMSO): δ 156.6 (*i*- C_6H_5), 145.0, 132.0, 130.0 (3 x $SO_2(C_6H_4)CH_3$), 129.5, 116.1 (*m*-, *o*- C_6H_5), 127.6 ($SO_2(C_6H_4)CH_3$), 122.3 (*p*- C_6H_5), 99.3 (C-1), 85.0 (C-3), 82.7 (C-2), 77.9 (C-4), 71.4 (C-5), 68.9 (C-6), 59.9, 59.8, 59.5 (3 x CH_3), 21.0 ($SO_2(C_6H_4)CH_3$); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z : ber. für $C_{22}H_{28}NaO_8S$ $[M+Na]^+$: 475.140, gef.: 475.140; Anal. Ber. für $C_{22}H_{28}O_8S$: C: 58.39, H: 6.24, S: 7.09. Gef.: C: 58.38, H: 6.26, S: 6.82.

5.1.2.8.5 Methyl-2,3,4-tri-*O*-ethyl-6-*O*-tosyl- β -D-glucopyranosid (47)



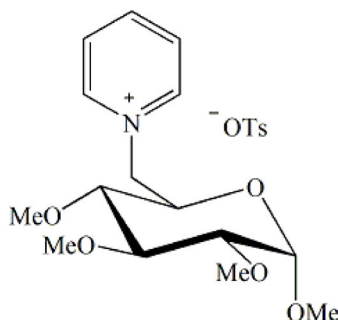
Ausbeute: 1.48 g; 95% farbloser Feststoff; mp: 61–65 °C (Essigester/Petrolether); R_f : 0.78 (Petrolether/Essigester 1:1); $[\alpha]_D^{22}$ -5.8 (c 1.0, $CHCl_3$); 1H NMR (300.13 MHz, DMSO): δ 7.84–7.76 (m, 2H, *o*- $SO_2(C_6H_4)CH_3$), 7.50 (m, 2H, *m*- $SO_2(C_6H_4)CH_3$), 4.17 (d, 1H, $^3J_{H-1,H-2} = 7.74$ Hz, H-1), 4.14–4.08 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.80–3.39 (m, 6H, 2.5 x CH_2CH_3 , H-5), 3.32 (s, 3H, CH_3), 3.36–2.26 (m, 1H, 0.5 x CH_2CH_3 , unter CH_3 -Signal), 3.17 (pt, 1H, $^3J_{H-2,H-3} = 9.06$ Hz, H-3), 2.99 (pt, 1H, H-4), 2.83 (dd, 1H, H-2), 2.42 (s, 3H, $SO_2(C_6H_4)CH_3$); ^{13}C NMR (75.47 MHz, $CDCl_3$): δ 145.1, 132.0 (*i*-, *p*- $SO_2(C_6H_4)CH_3$), 130.1 (*m*- $SO_2(C_6H_4)CH_3$), 127.7 (*o*- $SO_2(C_6H_4)CH_3$), 103.1 (C-1), 83.5 (C-3), 81.4 (C-2), 76.6 (C-4), 71.5 (C-5), 69.1 (C-6),

67.8, 67.3, 67.2 (3 x CH_2CH_3), 56.2 (CH_3), 21.0 ($\text{SO}_2(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_3$), 15.7, 15.5, 15.5 (3 x CH_2CH_3); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z: ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{NaO}_8\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 455.171, gef.: 455.171; Anal. Ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_8\text{S}$: C: 55.54, H: 7.46. Gef.: C: 55.59, H: 7.36.

5.1.2.9 Quaternisierungsreaktion mit Pyridin an den Verbindungen 43, 44, 45, 46 und 47

Die Verbindung **43**, **44**, **45**, **46** oder **47** (3.0 mmol) wird in Pyridin (5 mL) gelöst und das Reaktionsgemisch für ca. 3 Stunden auf 125 °C erhitzt. Die Reaktion wird mittels DC-Kontrolle (EE) überwacht. Die Aufarbeitung ist bei dem jeweiligen Produkt vermerkt.

5.1.2.9.1 *N*-(Methyl-6-deoxy-2,3,4-tri-*O*-methyl- α -D-glucopyranosid-6-yl)-pyridinium-tosylat (**48**)

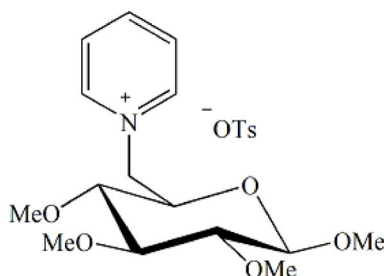


Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle: EE) wird das Rohprodukt mit entionisiertem Wasser (100 mL) aufgenommen, mit Dichlormethan (4 x 10 mL) und Diethylether (2 x 10 mL) gewaschen und die wässrige Phase eingengt. Das Rohprodukt wird in wenig Methanol gelöst und mit Aktivkohle versetzt. Nach Filtration des Gemisches wird die methanolische Phase eingengt und das Produkt im Hochvacuum bei 40 °C getrocknet. Die Verbindung **48** kann mit Diethylether kristallisiert werden.

Ausbeute: 845 mg; 60% farbloses Pulver; mp: 100-105 °C (Diethylether); $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ 70.3 (*c* 1.0, Methanol); ^1H NMR (250.13 MHz, MeOD): δ 9.02–8.95 (m, 2H, *o*- $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$), 8.64 (tt, 1H, *p*- $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$), 8.18–8.07 (m, 2H, *m*- $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$), 7.75–7.65 (m, 2H, $\text{SO}_3(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_3$), 7.28–7.19 (m, 2H, $\text{SO}_3(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_3$), 5.04 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-6a,H-5}} = 2.68$ Hz, H-6a), 4.82–4.70 (m, 2H, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 3.47$ Hz, H-1, H-6b), 3.88 (dt, 1H, H-5), 3.62, 3.58, 3.44 (3 x s, 3 x 3H, 3 x CH_3), 3.48–3.39 (m, 1H, H-3), 3.22 (dd, 1H, H-2), 3.04 (dd, 1H, H-4), 2.95 (s, 3H, CH_3), 2.37 (s, 3H, $\text{SO}_3(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (62.89 MHz, MeOD): δ 147.7 (*p*- $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$), 147.1 (*o*- $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$), 143.9, 141.8 (*i*-, *p*- $\text{SO}_3(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_3$), 130.0 ($\text{SO}_3(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_3$), 129.3 (*m*- $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$), 127.1

(SO₃(C₆H₄)CH₃), 98.9 (C-1), 84.6 (C-3), 82.8 (C-2), 82.0 (C-4), 71.0 (C-5), 63.6 (C-6), 61.2, 61.2, 59.1, 55.6 (4 x CH₃), 21.45 (SO₃(C₆H₄)CH₃); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z: ber. für C₁₅H₂₄NO₅ [M]⁺: 298.165, gef.: 298.165; HRMS (ESI-TOF/MS(-)), m/z: ber. für C₇H₇O₃S [M]⁻: 171.012, gef.: 171.012; Anal. Ber. für C₂₂H₃₁NO₈S: C: 56.27, H: 6.65, N: 2.98. Gef.: C: 55.98, H: 6.64, N: 2.49.

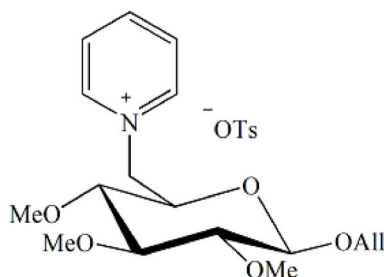
5.1.2.9.2 *N*-(Methyl-6-deoxy-2,3,4-tri-*O*-methyl-β-D-glucopyranosid-6-yl)-pyridinium-tosylat (**49**)



Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle: EE) wird das Rohprodukt mit entionisierten Wasser (100 mL) aufgenommen, mit Dichlormethan (4 x 10 mL) und Diethylether (2 x 10 mL) gewaschen und die wässrige Phase eingengt. Das Rohprodukt wird in wenig Methanol gelöst und mit Aktivkohle versetzt. Nach Filtration des Gemisches wird die methanolische Phase eingengt und das Produkt im Hochvacuum bei 40 °C getrocknet. Die Verbindung **49** kann mit Dichlormethan/Diethylether kristallisiert werden.

Ausbeute: 1.06 g; 75%; mp: 135–137 °C (Dichlormethan/Diethylether); [α]_D²¹ -19.8° (*c* 1.0, Methanol); ¹H NMR (500.13 MHz, MeOD): δ 8.98–8.91 (m, 2H, *o*-C₅H₅N), 8.65 (t, 1H, *p*-C₅H₅N), 8.19–8.08 (m, 2H, *m*-C₅H₅N), 7.74–7.66 (m, 2H, SO₃(C₆H₄)CH₃), 7.26–7.20 (m, 2H, SO₃(C₆H₄)CH₃), 5.06 (dd, 1H, ³*J*_{H-6a,H-5} = 2.83 Hz, H-6a), 4.76 (dd, 1H, ³*J*_{H-6b,H-5} = 9.25 Hz, H-6b), 4.11 (d, 1H, ³*J*_{H-1,H-2} = 7.74 Hz, H-1), 3.73 (dt, 1H, ³*J*_{H-4,H-5} = 9.44 Hz, H-5), 3.62, 3.60, 3.50 (3 x s, 3 x 3H, 3 x CH₃), 3.25 (s, 3H, CH₃), 3.28–3.19 (m, 1H, ³*J*_{H-3,H-4} = 8.83 Hz, H-3), 3.05 (dd, 1H, H-4), 2.93 (dd, 1H, H-2), 2.37 (s, 3H, SO₃(C₆H₄)CH₃); ¹³C NMR (75.47 MHz, MeOD): δ 147.7 (*p*-C₅H₅N), 147.1 (*o*-C₅H₅N), 143.9, 147.8 (*i*-, *p*-SO₃(C₆H₄)CH₃), 129.9 (SO₃(C₆H₄)CH₃), 129.2 (*m*-C₅H₅N), 127.1 (SO₃(C₆H₄)CH₃), 105.4 (C-1), 87.3 (C-3), 85.0 (C-2), 82.0 (C-4), 74.1 (C-5), 63.7 (C-6), 61.2, 61.0, 60.9 (3 x CH₃), 57.3 (CH₃), 21.5 (SO₂(C₆H₄)CH₃); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z: ber. für C₁₅H₂₄NO₅ [M]⁺: 298.165, gef.: 298.165; HRMS (ESI-TOF/MS(-)), m/z: ber. für C₇H₇O₃S [M]⁻: 171.012, gef.: 171.012; Anal. Ber. für C₂₂H₃₁NO₈S: C: 56.27, H: 6.65, N: 2.98. Gef.: C: 56.07, H: 6.67, N: 2.83.

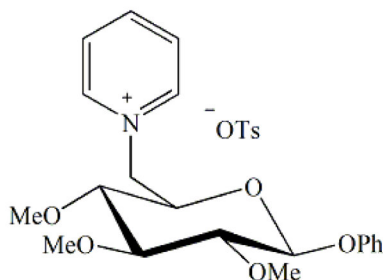
5.1.2.9.3 *N*-(Allyl-6-deoxy-2,3,4-tri-*O*-methyl- β -D-glucopyranosid-6-yl)-pyridinium-tosylat (**50**)



Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle: EE) wird das Rohprodukt mit entionisierten Wasser (100 mL) aufgenommen, mit Dichlormethan (4 x 10 mL) und Diethylether (2 x 10 mL) gewaschen und die wässrige Phase eingengt. Das Rohprodukt wird in wenig Methanol gelöst und mit Aktivkohle versetzt. Nach Filtration des Gemisches wird die methanolische Phase eingengt und das Produkt im Hochvacuum bei 40 °C getrocknet. Die Verbindung **50** kristallisiert aus ihrem Sirup nach längerem Stehen.

Ausbeute: 1.20 g; 81% farbloser Feststoff; mp: 103–106 °C (nach längerem Stehen aus ihrem Sirup); $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -15.4 (*c* 1.0, Methanol); ^1H NMR (500.13 MHz, MeOD): δ 8.96–8.92 (m, 2H, *o*-C₅H₅N), 8.64 (tt, 1H, *p*-C₅H₅N), 8.14 (dd, 2H, *m*-C₅H₅N), 7.72–7.68 (m, 2H, SO₃(C₆H₅)CH₃), 7.23 (d, 2H, SO₃(C₆H₅)CH₃), 5.83–5.74 (m, 1H, CH₂CHCH₂), 5.13 (dq, 1H, CH₂CHCH₂), 5.09–5.02 (m, 2H, CH₂CHCH₂, H-6a), 4.75 (m, 1H, $^3J_{\text{H-5,H-6a}}$ = 9.18 Hz, H-6b), 4.25 (d, 1H, $^3J_{\text{H-1,H-2}}$ = 8.03 Hz, H-1), 4.01 (ddt, 1H, CH₂CHCH₂), 3.86 (ddt, 1H, CH₂CHCH₂), 3.72 (dt, 1H, $^3J_{\text{H-4,H-5}}$ = 9.56 Hz, H-5), 3.61, 3.61, 3.53 (3 x s, 3 x 3H, 3 x CH₃), 3.24 (pt, 1H, $^3J_{\text{H-2,H-3}}$ = 8.80 Hz, H-3), 3.06 (dd, 1H, H-4), 2.98 (dd, 1H, H-2), 2.37 (s, 3H, SO₃(C₆H₅)CH₃); ^{13}C NMR (125.76 MHz, MeOD): δ 147.7 (*p*-C₅H₅N), 147.1 (*o*-C₅H₅N), 143.9 (SO₃(C₆H₅)CH₃), 141.8 (SO₃(C₆H₅)CH₃), 135.4 (CH₂CHCH₂), 130.0 (SO₃(C₆H₅)CH₃), 129.3 (*m*-C₅H₅N), 127.4 (SO₃(C₆H₅)CH₃), 117.4 (CH₂CHCH₂), 103.8 (C-1), 87.3 (C-3), 85.1 (C-2), 82.0 (C-4), 74.2 (C-5), 71.5 (CH₂CHCH₂), 63.7 (C-6), 61.3, 61.0, 61.0 (CH₃), 21.4 (SO₃(C₆H₅)CH₃); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), *m/z*: ber. für C₁₇H₂₆NO₅ [M+]⁺: 324.181, gef.: 324.181; HRMS (ESI-TOF/MS(-)), *m/z*: ber. für CH₃O₃S [M]⁻: 171.012, gef.: 171.012; Anal. Ber. für C₂₄H₃₃NO₈S: C: 58.16, H: 6.71, N: 2.83. Gef.: C: 57.80, H: 6.57, N: 2.82.

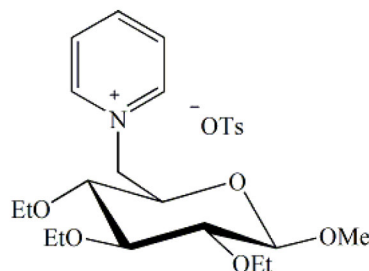
5.1.2.9.4 *N*-(Phenyl-6-deoxy-2,3,4-tri-*O*-methyl- β -D-glucopyranosid-6-yl)-pyridinium-tosylat (**51**)



Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle: EE) wird das Rohprodukt mit Dichlormethan (100 mL) aufgenommen, mit Wasser (4 x 10 mL) gewaschen und die org. Phase eingengt. Das Rohprodukt wird in wenig Methanol gelöst und mit Aktivkohle versetzt. Nach Filtration des Gemisches wird die methanolische Phase eingengt und das Produkt im Hochvacuum bei 40 °C getrocknet. Die Verbindung **51** kann aus Dichlormethan/Diethylether kristallisiert werden.

Ausbeute: 1.12 g; 70% leicht bräunliche Kristalle; mp: 163–165 °C (Dichlormethan/Diethylether); $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -59.0 (*c* 1.0, Methanol); ^1H NMR (300.13 MHz, MeOD): δ 8.93–8.83 (m, 2H, *m*-C₅H₅N), 8.67–8.55 (m, 1H, *p*-C₅H₅N), 8.07–7.96 (m, 2H, *o*-C₅H₅N), 7.73 (d, 2H, SO₃(C₆H₄)CH₃), 7.25 (d, 2H, SO₃(C₆H₄)CH₃), 7.14 (t, 2H, C₆H₅), 6.99 (t, 1H, C₆H₅), 6.60 (bd, 2H, C₆H₅), 5.18–5.06 (m, 1H, H-6a), 4.89 (d, 1H, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 7.55$ Hz, H-1), 4.77 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-5,H-6b}} = 9.82$ Hz, H-6b), 3.96 (dt, 1H, H-5), 3.68, 3.68, 3.66 (3 x s, 3 x 3H, 3 x CH₃), 3.44–3.18 (m, 3H, H-3, H-2, H-4), 2.39 (s, 3H, SO₃(C₆H₄)CH₃); ^{13}C NMR (62.89 MHz, MeOD): δ 158.0 (*i*-C₆H₅), 147.5 (*p*-C₅H₅N), 147.0 (*m*-C₅H₅N), 143.9 (SO₃(C₆H₄)CH₃), 141.8 (SO₃(C₆H₄)CH₃), 130.7 (SO₃(C₆H₄)CH₃), 130.0 (SO₃(C₆H₄)CH₃), 129.3 (*o*-C₅H₅N), 127.1 (C₆H₅), 123.9 (C₆H₅), 117.4 (C₆H₅), 101.3 (C-1), 87.3 (C-3), 84.8 (C-2), 82.1 (C-4), 74.3 (C-5), 63.6 (C-6), 61.4, 61.1, 61.1 (3 x CH₃), 21.5 (SO₃(C₆H₄)CH₃); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), *m/z*: ber. für C₂₀H₂₆NO₅ [M]⁺: 360.181, gef.: 360.181; HRMS (ESI-TOF/MS(-)), *m/z* ber. Für C₇H₇O₃S [M]⁻: 171.012, gef.: 171.012; Anal. Ber. für C₂₇H₃₃NO₈S: C: 61.00, H: 6.26, N: 2.63, S: 6.03. Gef.: C: 61.07, H: 6.29, N: 2.56, S: 5.84.

5.1.2.9.5 *N*-(Methyl-6-deoxy-2,3,4-tri-*O*-ethyl- β -D-glucopyranosid-6-yl)-pyridinium-tosylat (52)



Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle: EE) wird das Rohprodukt mit entionisiertem Wasser (100 mL) aufgenommen, mit Dichlormethan (4 x 10 mL) und Diethylether (2 x 10 mL) gewaschen und die wässrige Phase eingengt. Das Rohprodukt wird in wenig Methanol gelöst und mit Aktivkohle versetzt. Nach Filtration des Gemisches wird die methanolische Phase eingengt und das Produkt im Hochvacuum bei 40 °C getrocknet.

Ausbeute: 1.29 g; 82% farbloser Schaum; $[\alpha]_D^{22}$ -20.3 (*c* 1.0, Chloroform); ^1H NMR (500.13 MHz, CDCl_3): δ 8.97 (d, 2H, *o*- $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$), 8.51 (t, 1H, *p*- $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$), 8.06 (t, 2H, *m*- $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$), 7.73 (d, 2H, $\text{SO}_3(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_3$), 7.12 (d, 2H, $\text{SO}_3(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_3$), 5.26 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-6a,H-6b}} = 13.87$ Hz, H-6a), 4.80 (dd, 1H, H-6b), 4.04 (d, 1H, $^3J_{\text{H-1,H-2}} = 7.88$ Hz, H-1), 3.91–3.55 (m, 7H, 3 x CH_2CH_3 , H-5), 3.25 (s, 3H, CH_3), 3.29–3.21 (m, 1H, H-3, unter CH_3 -Signal), 3.02–2.97 (m, 2H, H-2, H-4), 2.33 (s, 3H, $\text{SO}_3(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_3$), 1.21, 1.20, 1.16 (3 x t, 3 x 3H, 3 x CH_2CH_3); ^{13}C NMR (125.76 MHz, CDCl_3): δ 146.0 (*o*- $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$), 145.7 (*p*- $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$), 144.0, 139.0 (*i*-, *p*- $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$), 128.5 ($\text{SO}_3(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_3$), 127.9 (*m*- $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$), 126.0 ($\text{SO}_3(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_3$), 104.4 (C-1), 83.9 (C-3), 81.7, 78.6 (C-2, C-4), 73.0 (C-5), 68.9, 68.4, 68.3 (3 x CH_2CH_3), 62.9 (C-6), 57.1 (CH_3), 21.2 ($\text{SO}_3(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_3$), 15.7, 15.7, 15.6 (3 x CH_2CH_3); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), *m/z*: ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 340.212, gef.: 340.212; HRMS (ESI-TOF/MS(-)), *m/z*: ber. für $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}]^-$: 171.012, gef.: 171.012; Anal. Ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_8\text{S}$: C: 58.69, H: 7.29, N: 2.74, S: 6.27. Gef.: C: 57.94, H: 7.18, N: 2.58, S: 6.25.

5.1.3 Darstellung der Pentose basierten Salze und ILs

5.1.3.1 Acetylierung der D-Ribose, D-Xylose, D-Lyxose, L-Arabinose nach der Methode von Guthrie und Smith ^[86]

Zu einer eisgekühlten Lösung aus abs. Methanol (260 mL) und Acetylchlorid (4.7 mL) wird portionsweise D-Ribose, D-Xylose, D-Lyxose oder L-Arabinose (10 g, 67 mmol) hinzugegeben. Dann wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur aufgewärmt und 4.5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle: CHCl₃/MeOH 4:1) wird das Reaktionsgemisch mit Pyridin neutralisiert und eingeeengt.

Das Rohprodukt **53**, **54**, **55** oder **56** wird mit Pyridin (80 mL) und Essigsäureanhydrid (30 mL) unter Eiskühlung versetzt und über Nacht bei Rt gerührt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EE 1:1) wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser (500 mL) gegeben. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 100 mL) extrahiert und die vereinigten org. Phasen werden mit Eiswasser (2 x 100 mL), ges. NaHCO₃-Lsg. (5 x 150 mL) und Eiswasser (2 x 100 mL) gewaschen. Die org. Phase wird mit NaSO₄ getrocknet und eingeeengt.

Das so erhaltene Rohprodukt **57**, **58**, **59** oder **60** wird einer Acetolyse unterzogen und dafür in Essigsäureanhydrid (160 mL) und Essigsäure (40 mL) gelöst und unter Eiskühlung tropfenweise mit Schwefelsäure (10 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EE 1:1) wird die Reaktionslösung auf Eiswasser (500 mL) gegeben. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 100 mL) extrahiert und die vereinigten org. Phasen werden mit Eiswasser (2 x 100 mL), ges. NaHCO₃-Lsg. (5 x 150 mL) und Eiswasser (2 x 100 mL) gewaschen und säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 3:1 zu 1:1). Auf diese Weise konnte das Gemisch **61+61Np**, **62+62Np**, **63+63Np** oder **64+64Np** in Ausbeuten zwischen 80% bis 85% erhalten werden. Eine vollständige Trennung der Produktgemische ist mit Kieselgelsäulen nicht möglich, eine Möglichkeit wäre die Nutzung einer Umkehrphasensäule.

Von den erhaltenen Produktgemischen wurden Dept und ¹³C-NMR Spektren angefertigt und mit Literaturdaten verglichen, diese stimmten gut überein.^{[87],[88]} Zusätzlich wurde die Molekülmasse des Haupt- und Nebenproduktes mittels HRMS (ESI-TOF(MS+)) bestimmt. Die Daten der Nebenprodukte sind im vorderen Teil der Arbeit aufgelistet.

5.1.3.1.1 **1,2,3,5-Tetra-O-acetyl- α,β -D-ribofuranose (61)**

Ausbeute: 80% farbloser Sirup; Lit.⁸⁷ Ausbeute: 70%; α -Anomer R_f 0.48 (Petrolether/Essigester 1:1); Lit.⁸⁷ α -Anomer R_f 0.55 (Cyclohexan/Diethylether 1:3); Lit.⁸⁷ α -Anomer $[\alpha]_D^{20}$ 75.6° (c 1.0, Methanol); β -Anomer R_f 0.42 (Petrolether/Essigester 1:1); Lit.⁸⁷ β -Anomer R_f 0.62 (Cyclohexan/Diethylether 1:3).

5.1.3.1.2 1,2,3,5-Tetra-*O*-acetyl- α,β -D-xylofuranose (62)

Ausbeute: 85% farbloser Sirup; Lit.⁸⁷ Ausbeute: 90%; α -Anomer R_f 0.50 (Petrolether/Essigester 1:1); Lit.⁸⁷ α -Anomer R_f 0.55 (Cyclohexan/Diethylether 1:3); Lit.⁸⁷ α -Anomer $[\alpha]_D^{20}$ 102.4° (c 1.25, Chloroform); β -Anomer R_f 0.45 (Petrolether/Essigester 1:1); Lit.⁸⁷ β -Anomer R_f 0.50 (Cyclohexan/Diethylether 1:3); Lit.⁸⁷ β -Anomer $[\alpha]_D^{20}$ -16.2° (c 0.9, Chloroform).

5.1.3.1.3 1,2,3,5-Tetra-*O*-acetyl- α,β -D-lyxofuranose (63)

Ausbeute: 82% farbloser Sirup; Lit.⁸⁷ Ausbeute: 84%; α -Anomer R_f 0.51 (Petrolether/Essigester 1:1); Lit.⁸⁷ α -Anomer R_f 0.24 (Pentan/Diethylether 1:2); Lit.⁸⁷ α -Anomer $[\alpha]_D^{20}$ 69.5° (c 1.35, Chloroform); β -Anomer R_f 0.45 (Petrolether/Essigester 1:1); Lit.⁸⁷ β -Anomer R_f 0.18 (Pentan/Diethylether 1:2); Lit.⁸⁷ β -Anomer $[\alpha]_D^{20}$ -38.5° (c 0.85, Chloroform).

5.1.3.1.3 1,2,3,5-Tetra-*O*-acetyl- α,β -L-arabofuranose (64)

Ausbeute: 83% farbloser Sirup; Lit.⁸⁸ Ausbeute: 85%; α -Anomer R_f 0.50 (Petrolether/Essigester 1:1); β -Anomer R_f 0.45 (Petrolether/Essigester 1:1).

5.1.3.2 Reduktion des anomeren Zentrums der Pentosen 61, 62, 63 und 64 mittels zwei verschiedener Methoden**5.1.3.2.1 Methode 1: Reduktion mit Hilfe von Trimethylsilyltriflat und Triethylsilan**

Die Verbindung **61**, **61+61Np**, **63+63Np** oder **64+64Np** (1 g; 3.33 mmol) wird in abs. Acetonitril (2 mL) gelöst und mit Triethylsilan (1.6 mL, 10.02 mmol) und Trimethylsilyltriflat (1.2 mL, 6.65 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 24 Stunden gerührt und dann mit Dichlormethan (50 mL) aufgenommen. Die org. Phase wird mit Eiswasser (2 x 20 mL), ges. NaHCO₃-Lsg. (3 x 20 mL) und Eiswasser (2 x 20 mL)

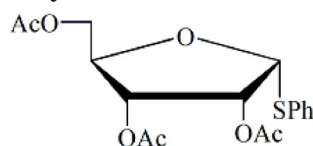
gewaschen, mit NaSO₄ getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (PE/EE 2:1 zu 1:1) und die Verbindung **69(+61Np)**, **71+63Np** oder **72+64Np** wird isoliert.

5.1.3.2.2 Methode 2: Reduktion über das Thiophenylglycosid **65**, **66**, **67** und **68** mit Hilfe von Tributylzinnhydrid und AIBN

*Bildung des Thiophenylglycosides ausgehend von den Verbindungen **61**, **62**, **63** und **64***

Die Verbindung **61**, **62+62Np**, **63+63Np** oder **64+64Np** (1.2 g; 3.77 mmol) wird in abs. Dichlormethan (24 mL) gelöst und das Reaktionsgemisch mit Eis auf 0 °C gekühlt. Dann werden gemörserte Molsiebe (1 Spatel) und Benzenthio (0.46 mL, 4.52 mmol) zu der Reaktionslösung gegeben und das Reaktionsgemisch für 15 Minuten bei 0 °C gerührt. Im Anschluss wird die Reaktionslösung mit BF₃ · OEt₂ (2.40 mL, 18.93 mmol) versetzt, eine weitere Stunde bei 0 °C gerührt und dann noch eine weitere Stunde bei Raumtemperatur. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EE 1:1) wird das Reaktionsgemisch mit Triethylamin (6 mL) neutralisiert und mit Dichlormethan (100 mL) aufgenommen. Die org. Phase wird mit ges. NaCl-Lsg. (2 x 30 mL) und Eiswasser (2 x 30 mL) gewaschen, mit NaSO₄ getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (PE/EE 2:1 zu 1:1) und die Verbindung **65**, **66**, **67** oder **68** wird isoliert.

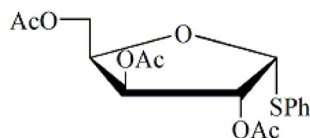
5.1.3.2.3 Thiophenyl-2,3,5-tri-*O*-acetyl- α -D-ribofuranosid (**65**)



Ausbeute: 1.11 g; 80% farbloser Sirup; R_f 0.49 (Petrolether/Essigester 1:1); $[\alpha]_D^{22}$ -51.4° (c 1.2, Chloroform); ¹H NMR (300.13 MHz, CDCl₃): δ 7.56–7.50, 7.36–7.31 (2 x m, 2H, 3H, SC₆H₅); 5.34–5.30 (d, 1H, ³ $J_{H-1,H-2}$ = 4.91 Hz, H-1); 5.27–5.21 (m, 2H, H-2, H-3); 4.31–4.23 (m, 2H, H-4, H-5a); 4.10 (dd, 1H, H-5b); 2.10, 2.08, 2.06 (3 x s, 3 x 3H, 3 x COCH₃); ¹³C NMR (75.47 MHz, CDCl₃): δ 170.5, 169.6, 169.4 (3 x COCH₃); 133.4, 129.2 (*o*-, *m*-SC₆H₅); 131.7 (*i*-SC₆H₅); 128.4 (*p*-SC₆H₅); 87.9 (C-1), 80.1 (C-4); 73.9, 71.4 (C-2, C-3); 63.4 (C-5); 20.8, 20.5, 20.5 (3 x COCH₃); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z : ber. für C₁₇H₂₀NaO₇S

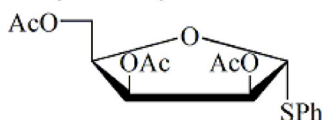
$[M+Na]^+$: 391.082, gef.: 391.083; Anal. Ber. für $C_{17}H_{20}O_7S$: C: 55.42, H: 5.47. Gef.: C: 55.33, H: 5.55.

5.1.3.2.4 Thiophenyl-2,3,5-tri-*O*-acetyl- α -D-xylofuranosid (66)

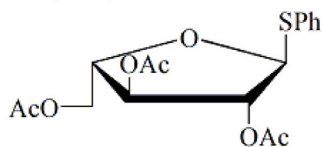


Ausbeute: 1.04 g; 75% farbloser Sirup; Lit.^[85] Ausbeute: 72%; R_f 0.60 (Petrolether/Essigester 1:1); $[\alpha]_D^{21.4}$ -73.8° (c 1.00, Chloroform); 1H NMR (500.13 MHz, DMSO): δ 7.49–7.46 (m, 2H, SC_6H_5), 7.40–7.29 (m, 3H, SC_6H_5), 5.44 (d, 1H, $^3J_{H-1,H-2} = 3.15$ Hz, H-1), 5.30 (dd, 1H, $^3J_{H-2,H-3} = 2.21$ Hz, H-3), 5.14 (dd, 1H, H-2), 4.47 (dt, 1H, $^3J_{H-4,H-5a} = 4.73$ Hz, H-4), 4.25 (dd, 1H, H-5a), 4.13 (dd, 1H, H-5b), 2.08, 2.03, 2.02 (3 x s, 3 x 3H, 3 x $COCH_3$); ^{13}C NMR (125.76 MHz, DMSO): δ 169.9, 169.3, 169.1 (3 x $COCH_3$), 133.3, 131.1, 129.1, 127.5 (SC_6H_5), 88.2 (C-1), 79.7 (C-2), 78.1 (C-4), 74.9 (C-3), 61.7 (C-5), 20.5, 20.5, 20.3 (3 x $COCH_3$); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z : ber. für $C_{17}H_{20}NaO_7S$ $[M+Na]^+$: 391.082, gef.: 391.082; Anal. Ber. für $C_{17}H_{20}O_7S$: C: 55.42, H: 5.47, S: 8.70. Gef.: C: 55.37, H: 5.34, S: 8.80.

5.1.3.2.5 Thiophenyl-2,3,5-tri-*O*-acetyl- α -D-lyxofuranosid (67)



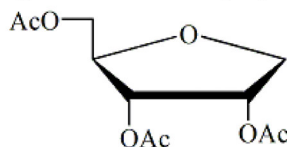
Ausbeute: 0.69 g; 50% farbloser Sirup; R_f 0.46 (Petrolether/Essigester 2:1); $[\alpha]_D^{21}$ -72.6° (c 1.0, Chloroform); 1H NMR (300.13 MHz, $CDCl_3$): δ 7.57–7.51 (m, 2H, C_6H_5), 7.37–7.32 (m, 3H, C_6H_5), 5.50 (d, 1H, H-3), 5.46 (d, 1H, $^3J_{H-1,H-2} = 5.99$ Hz, H-1), 5.32 (dd, 1H, H-2), 4.51–4.43 (m, 1H, H-4), 4.27 (bs, 1H, H-5a), 4.24 (d, 1H, H-5b), 2.11 (s, 3H, $COCH_3$), 2.08 (s, 6H, $COCH_3$); ^{13}C NMR (75.47 MHz, $CDCl_3$): δ 170.5, 169.6, 169.3 (3 x $COCH_3$), 132.8, 129.1, 128.2 (C_6H_5), 87.7 (C-1), 77.2 (i - C_6H_5), 76.4 (C-4), 75.0 (C-2), 70.9 (C-3), 61.7 (C-5), 20.8, 20.5, 20.4 (3 x $COCH_3$); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z : ber. für $C_{17}H_{20}NaO_7S$ $[M+Na]^+$: 391.082, gef.: 391.082; Anal. Ber. für $C_{17}H_{20}O_7S$: C: 55.42, H: 5.47, S: 8.70. Gef.: C: 55.33, H: 5.64, S: 8.60.

5.1.3.2.6 Thiophenyl-2,3,5-tri-*O*-acetyl- α -L-arbinofuranosid (**68**)

Ausbeute: 1.15 g; 83% farbloser Sirup; Lit.^[94] Ausbeute: 84%; R_f 0.47 (Petrolether/Essigester 1:1); $[\alpha]_D^{22}$ -159.5° (c 1.0, Chloroform); Lit.^[94] $[\alpha]_D^{25}$ -160.3° (c 1.7, Dichlormethan); ^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3): δ 7.53–7.49, 7.36–7.28 (2 x m, 2H, 3H, SC_6H_5); 5.55 (d, 1H, $^3J_{1,2}=2.08$ Hz, H-1), 5.29 (t, 1H, $^3J_{H-2,H-3} = 2.27$ Hz, H-2), 5.09 (dd, 1H, H-3), 4.54–4.45 (m, 1H, $^3J_{H-4,H-5a} = 3.59$ Hz, H-4), 4.41 (dd, 1H, $^3J_{H-4,H-5a} = 11.90$ Hz, H-5a); 4.29 (dd, 1H, H-5b); 2.13, 2.11, 2.10 (3 x s, 3 x 3H, 3 x COCH_3); ^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3): δ 170.5, 170.0, 169.5 (3 x COCH_3); 133.4 (*i*- SC_6H_5); 132.0, 129.0 (*o*-, *m*- SC_6H_5); 127.8 (*p*- SC_6H_5); 90.9 (C-1), 81.7 (C-2); 80.0 (C-4), 77.1 (C-3), 62.8 (C-5); 20.7, 20.7, 20.7 (3 x COCH_3); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z : ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NaO}_7\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 391.082, gef.: 391.083; Anal. Ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_7\text{S}$: C: 55.42, H: 5.47, S: 8.70. Gef.: C: 55.32, H: 5.49, S: 8.80.

Reduktion über das Thiophenylglycosid 65, 66, 67 und 68 mit Hilfe von Tributylzinnhydrid und AIBN

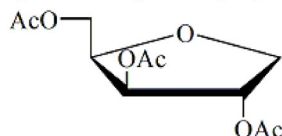
Die Verbindung **65**, **66**, **67** oder **68** (0.65 g; 1.76 mmol) wird in Toluol (20 mL) gelöst und mit Tributylzinnhydrid (886 μL ; 3.35 mmol) und AIBN (68.2 mg) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für 2.5 Stunden unter Rückfluss erhitzt und dann eingengt. Das Rohprodukt wird mit Diethylether (100 mL) aufgenommen, mit 10 %iger KF-Lsg. (2 x 30 mL) und Eiswasser (2 x 30 mL) gewaschen, filtriert, mit NaSO_4 getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (Tol/EE 10:1) und die Verbindung **69**, **70**, **71** oder **72** wird isoliert.

5.1.3.2.7 2,3,5-Tri-*O*-acetyl-1,4-anhydro-D-ribitol (**69**)

Ausbeute: Methode 1: 0.80 g; 92%; Lit.^[84] Ausbeute: 94%, Methode 2: 0.39 g; 85 %, farbloser Sirup; R_f 0.42 (Petrolether/Essigester 1:1); $[\alpha]_D^{22}$ 70.7° (c 1.5, Chloroform); Lit.^[92] $[\alpha]_D^{20}$ 69° (c 1.0, Chloroform); ^1H NMR (500.13 MHz, CDCl_3): δ 5.37 (dt, 1H, $^3J_{H-2,H-3} = 5.36$

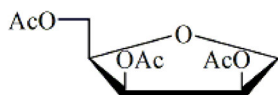
Hz, H-2), 5.14 (dt, 1H, H-3), 4.34 (dt, 1H, H-5a), 4.20–4.08 (m, 2H, H-4, H-5b), 3.88 (dd, 1H, H-1b), 2.10, 2.10, 2.09 (3 x s, 3 x 3H, 3 x COCH₃); ¹³C NMR (125.76 MHz, CDCl₃): δ 170.6, 169.9, 169.8 (3 x COCH₃), 78.0 (C-4), 71.8 (C-2), 71.2 (C-3), 70.8 (C-1), 63.5 (C-5), 20.8, 20.6, 20.5 (3 x COCH₃); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z: ber. für C₁₁H₁₆NaO₇ [M+Na]⁺: 283.079, gef.: 283.079; Anal. Ber. für C₁₁H₁₆O₇: C: 50.77, H: 6.20. Gef.: C: 50.57, H: 6.29.

5.1.3.2.8 2,3,5-Tri-*O*-acetyl-1,4-anhydro-D-xylitol (70)



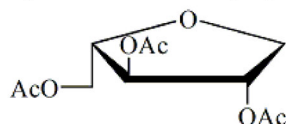
Ausbeute: Methode 2: 320 mg; 70% farbloser Sirup; R_f 0.50 (Petrolether/Essigester 1:1); [α]_D²¹ 57.5° (c 1.0, Chloroform); ¹H NMR (300.13 MHz, CDCl₃): δ 5.36 (dd, 1H, ³J_{H-2,H-3} = 2.46 Hz, H-3), 5.14 (ddd, 1H, H-2), 4.34–4.23 (m, 3H, H-4, H-1a, H-1b), 4.16 (dd, 1H, H-5a), 3.77 (dd, 1H, H-5b), 2.10, 2.09, 2.08 (3 x s, 3 x 3H, 3 x COCH₃); ¹³C NMR (62.89 MHz, CDCl₃): δ 170.6, 169.8, 169.5 (3 x COCH₃), 77.3 (C-2), 77.3 (C-4), 76.0 (C-3), 71.8 (C-1), 61.9 (C-5), 20.8, 20.8, 20.6 (3 x COCH₃); Lit.^[93] Vergleich NMR-Daten; HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z: ber. für C₁₁H₁₆NaO₇ [M+Na]⁺: 283.079, gef.: 283.079; Anal. Ber. für C₁₁H₁₆O₇: C: 50.77, H: 6.20. Gef.: C: 50.54, H: 6.34.

5.1.3.2.9 2,3,5-tri-*O*-acetyl-1,4-anhydro-D-lyxitol (71)



Ausbeute: Methode 1: 35%*, Methode 2: 229 mg; 50%, farbloser Sirup; R_f 0.41 (Petrolether/Essigester 1:1); [α]_D²² 11.9° (c 1.0, Chloroform); ¹H NMR (500.13 MHz, CDCl₃): δ 5.49 (t, 1H, ³J_{H-2,H-3} = 5.10 Hz, H-3), 5.40 (dd, 1H, ³J_{H-1a,H-2} = 6.04 Hz, H-2), 4.32–4.19 (m, 3H, H-4, H-5a, H-5b), 4.09 (dd, 1H, ³J_{H-1a,H-1b} = 10.01 Hz, H-1a), 3.92 (dd, 1H, H-1b), 2.11, 2.08, 2.07 (3 x s, 3 x 3H, 3 x COCH₃); ¹³C NMR (125.76 MHz, CDCl₃): δ 170.7, 169.9, 169.7 (3 x COCH₃), 76.4 (C-4), 71.6, 71.3 (C-2, C-3), 69.6 (C-1), 62.7 (C-5), 20.8, 20.6, 20.4 (3 x COCH₃); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z: ber. für C₁₁H₁₆NaO₇ [M+Na]⁺: 283.079, gef.: 283.079; Anal. Ber. für C₁₁H₁₆O₇: C: 50.77, H: 6.20. Gef.: C: 50.73, H: 6.26.

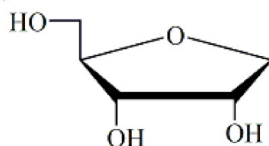
*Abschätzung mit Hilfe der NMR-Daten

5.1.3.2.10 **2,3,5-tri-*O*-acetyl-1,4-anhydro-L-arbitol (72)**

Ausbeute: Methode 1: 650 mg; 75%, Methode 2: 298 mg; 65%, farbloser Sirup, R_f 0.67 (Petrolether/Essigester 1:1); $[\alpha]_D^{23}$ 18.7° (c 1.0, Chloroform); ^1H NMR (500.13 MHz, CDCl_3): δ 5.20–5.17, 5.07–5.04 (2 x m, 2H, H-2, H-3), 4.36 (dd, 1H, H-5a), 4.21 (dd, 1H, H-5b), 4.08 (dd, 1H, H-1a), 4.05–3.98 (m, 2H, H-1b, H-4), 2.11, 2.10, 2.10 (3 x s, 3 x 3H, 3 x COCH_3); ^{13}C NMR (125.76 MHz, CDCl_3): δ 170.6, 170.0, 169.8 (3 x COCH_3), 81.7 (C-4), 78.3, 77.7 (C-2, C-3), 72.1 (C-1), 63.5 (C-5), 20.8, 20.8, 20.7 (3 x COCH_3); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z : ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NaO}_7$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 283.079, gef.: 283.079; Anal. Ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_7$: C: 50.77, H: 6.20. Gef.: C: 50.56, H: 6.49.

5.1.3.3 **Abspaltung der Acetyl-Schutzgruppen unter Zemplén Bediengungen an den Verbindungen 69, 70, 71 und 72**

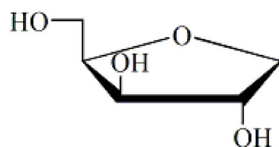
Die Verbindung **69**, **70**, **71** oder **72** (520 mg; 2 mmol) wird in abs. Methanol (100 mL) gelöst und unter Eiskühlung mit sehr kleinen Stückchen Natrium versetzt bis ein pH-Wert von 12 (Kontrolle mit pH-Indikatorpapier) erreicht ist. Die Reaktionslösung wird für 4 Stunden bei Rt gerührt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 5:1) wird das Reaktionsgemisch mit Amberlit H^+ -Ionenaustauscher neutralisiert, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10:1 zu 5:1) und die Verbindung **73**, **74**, **75** oder **76** wird isoliert.

5.1.3.3.1 **1,4-Anhydro-D-ribitol (73)**

Ausbeute: 241 mg; 90% farbloser Feststoff; mp: 95–101 °C; Lit.^[92] mp: 102–103 °C; R_f 0.29 (Chloroform/Methanol 4:1); $[\alpha]_D^{23}$ 60.6° (c 1.0, Methanol); Lit.^[92] $[\alpha]_D^{20}$ 66.5° (c 1.0, Wasser); ^1H NMR (300.13 MHz, MeOD): δ 4.14 (dd, 1H, H-2 oder H-3 oder H-4), 4.05–3.93 (m, 2H, H-1a, H-1b), 3.80–3.67 (m, 3H, H-2 oder H-3 oder H-4, H-5a), 3.57 (dd, 1H, H-5b); ^{13}C NMR (62.89 MHz, MeOD): δ 73.9 (C-1), 84.3, 73.3, 72.6 (C-2, C-3, C-4), 63.3 (C-5); HRMS

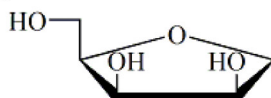
(ESI-TOF/MS(+)), m/z: ber. für $C_5H_{10}NaO_4$ $[M+Na]^+$: 157.047, gef.: 157.047; Anal. Ber. für $C_5H_{10}O_4$: C: 44.77, H: 7.51. Gef.: C: 44.69, H: 7.57.

5.1.3.3.2 1,4-Anhydro-D-xylofuranose (74)



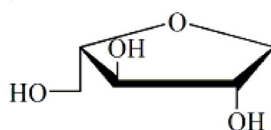
Ausbeute: 201 mg; 73% farbloser Sirup; R_f 0.35 (Chloroform/Methanol 4:1); $[\alpha]_D^{23}$ -15.3 (c 1.0, Methanol); 1H NMR (300.13 MHz, MeOD): δ 4.15–3.99 (m, 4H, H-1a, H-2, H-3, H-4), 3.80 (dd, 1H, H-5a), 3.72 (dd, 1H, H-5b), 3.65 (pd, 1H, H-1b); ^{13}C NMR (75.47 MHz, MeOD): δ 82.4, 78.8, 78.3 (C-2, C-3, C-4), 74.4 (C-1), 61.7 (C-5); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z: ber. für $C_5H_{10}NaO_4$ $[M+Na]^+$: 157.047, gef.: 157.047; Anal. Ber. für $C_5H_{10}O_4$: C: 44.77, H: 7.51. Gef.: C: 44.56, H: 7.70.

5.1.3.3.3 1,4-Anhydro-D-lyxitol (75)



Konnte nicht rein erhalten werden. Reinigung erst nach Tritylierung der primären OH-Gruppe gelungen.

5.1.3.3.4 1,4-Anhydro-L-arbitol (76)

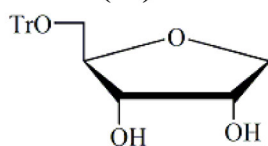


Ausbeute: 233 mg; 87% farbloser Sirup; R_f 0.25 (Chloroform/Methanol 4:1); $[\alpha]_D^{18}$ -16.5° (c 1.0, Methanol); 1H NMR (500.13 MHz, MeOD): δ 4.08–4.03 (m, 1H, H-2), 3.99–3.92 (m, 2H, H-1a, H-3), 3.82–3.74 (m, 2H, H-1b, H-4), 3.69–3.64 (m, 2H, H-5a, H-5b); ^{13}C NMR (75.47 MHz, $CDCl_3$): δ 87.9 (C-4), 80.0 (C-3), 78.9 (C-2), 74.8 (C-1), 63.7 (C-5); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z: ber. für $C_5H_{10}NaO_4$ $[M+Na]^+$: 157.047, gef.: 157.047; Anal. Ber. für $C_5H_{10}O_4$: C: 44.77; H: 7.51. Gef.: C: 44.49; H: 7.69.

5.1.3.4 Einführung der Trityl-Schutzgruppe bei den Verbindungen 73, 74, 75 und 76

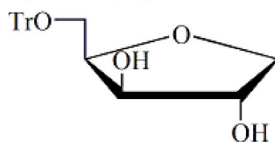
Zu einer Suspension aus Verbindung 73, 74, 75 oder 76 (1.34 g; 10.0 mmol) in abs. Dichlormethan (25 mL) werden Tritylchlorid (15.0 mmol), Triethylamin (6.7 mL) und eine kleine Spatelspitze DMAP gegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle: EE) wird Kieselgel hinzugegeben und eingengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (PE/EE 4:1 zu EE) und die Verbindung 77, 78, 79 oder 80 wird isoliert.

5.1.3.4.1 1,4-Anhydro-5-*O*-trityl-D-ribitol (77)



Ausbeute: 3.01 g; 80% farbloser Feststoff; mp: 143 °C; Lit.^[92] mp: 139 °C; R_f 0.69 (Essigester); $[\alpha]_D^{22}$ 42.5° (c 1.0, Methanol); Lit.^[92] $[\alpha]_D^{20}$ 21.8° (c 1.0, Chloroform); ^1H NMR (300.13 MHz, DMSO): δ 7.42–7.23 (m, 15H, $\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 4.78 (d, 1H, OH-2), 4.74 (d, 1H, OH-3), 4.03–3.99 (m, 1H, $^3J_{\text{H-1a,H-2}} = 4.73$ Hz, H-2), 3.96 (dd, 1H, H-1a), 3.81–3.74 (m, 2H, H-3, H-4), 3.60 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-1b,H-2}} = 9.46$ Hz, H-1b), 3.12 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-5a,H-5b}} = 9.77$ Hz, H-5a), 2.97 (dd, 1H, H-5b); ^{13}C NMR (75.47 MHz, DMSO): δ 143.8 ($i\text{-C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 128.3, 127.8, 126.9 ($\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 85.7 ($\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 80.8 (C-4), 72.5 (C-1), 72.2, 70.3 (C-2, C-3), 64.6 (C-5); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z : ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 399.157, gef.: 399.157; Anal. Ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_4$: C: 76.57, H: 6.43. Gef.: C: 76.46, H: 6.48.

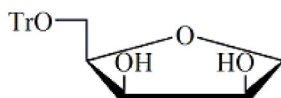
5.1.3.4.2 1,4-Anhydro-5-*O*-trityl-D-xylitol (78)



Ausbeute: 3.31 g; 88% farbloser Sirup; R_f 0.49 (Essigester); $[\alpha]_D^{22}$ 16.3° (c 1.0, Chloroform); ^1H NMR (500.13 MHz, DMSO): δ 7.44–7.23 (m, 15H, $\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 5.04 (d, 1H, OH-2), 4.87 (d, 1H, OH-3), 4.07 (dd, 1H, H-4), 3.94 (pt, 1H, H-2), 3.90 (dd, 1H, H-1a), 3.84 (pt, 1H, H-3), 3.49 (d, 1H, H-1b), 3.14–3.10 (m, 2H, H-5a, H-5b); ^{13}C NMR (125.76 MHz, DMSO): δ 143.9 ($i\text{-C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 128.3, 127.8, 126.9 ($o\text{-}, m\text{-}, p\text{-C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 85.8 ($\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 79.5 (C-4), 76.6, 776.3 (C-2, C-3), 72.9 (C-1), 62.8 (C-5); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z : ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NaO}_4$

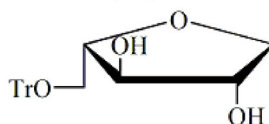
$[M+Na]^+$: 399.157, gef.: 399.157; Anal. Ber. für $C_{24}H_{24}O_4$: C: 76.57, H: 6.43. Gef.: C: 76.48, H: 6.47.

5.1.3.4.3 1,4-Anhydro-5-*O*-trityl-D-lyxitol (79)



Ausbeute: 2.07 g; 55% (über 2 Schritte) farbloser Schaum; R_f 0.26 (Petrolether/Essigester 1:1); $[\alpha]_D^{23}$ 25.9° (c 1.0, Chloroform); 1H NMR (500.13 MHz, $CDCl_3$): δ 7.44–7.23 (m, 15H, $C(C_6H_5)_3$), 4.30 (bt, 1H, $^3J_{H-3,H-4} = 5.36$ Hz, H-3), 4.25 (bt, 1H, $^3J_{H-1b,H-2} = 4.41$ Hz, H-2), 4.08–4.04 (m, 1H, H-4), 3.94 (dd, 1H, H-1a), 3.90 (dd, 1H, H-1b), 3.57 (dd, 1H, H-5a), 3.32 (dd, 1H, H-5b); ^{13}C NMR (125.76 MHz, $CDCl_3$): δ 143.2 (i - $C(C_6H_5)_3$), 128.5, 128.1 (o -, m - $C(C_6H_5)_3$), 127.3 (p - $C(C_6H_5)_3$), 87.9 ($C(C_6H_5)_3$), 78.6 (C-4), 72.6 (C-3), 72.5 (C-1), 71.9 (C-2), 62.9 (C-5); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z : ber. für $C_{24}H_{24}NaO_4$ $[M+Na]^+$: 399.157, gef.: 399.157; Anal. Ber. für $C_{24}H_{24}O_4$: C: 76.57; H: 6.43. Gef.: C: 76.48; H: 6.49.

5.1.3.4.4 1,4-Anhydro-5-*O*-trityl-L-arbitol (80)



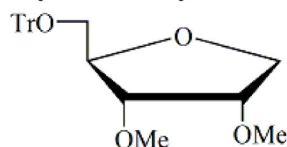
Ausbeute: 2.82 g; 75% farbloser Schaum; R_f 0.38 (Essigester); $[\alpha]_D^{22}$ -46.6° (c 1.0, Chloroform); 1H NMR (300.13 MHz, DMSO): δ 7.45–7.20 (m, 15H, $C(C_6H_5)_3$), 5.15 (d, 1H, OH-2), 4.92 (d, 1H, OH-3), 3.96–3.90 (m, 1H, H-3), 3.85 (dd, 1H, H-5a), 3.81–3.72 (m, 2H, H-2, H-4), 3.61 (dd, 1H, H-5b), 3.12–3.01 (m, 2H, H-1a, H-1b); ^{13}C NMR (75.47 MHz, DMSO): δ 143.9 (i - $C(C_6H_5)_3$), 128.3, 127.8, 126.9 ($C(C_6H_5)_3$), 85.8 ($C(C_6H_5)_3$), 84.4, 78.6 (C-2, C-4), 76.9 (C-3), 73.0 (C-1), 64.6 (C-5); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z : ber. für $C_{24}H_{24}NaO_4$ $[M+Na]^+$: 399.157, gef.: 399.157; Anal. Ber. für $C_{24}H_{24}O_4$: C: 76.57, H: 6.43. Gef.: C: 76.32, H: 6.43.

5.1.3.5 Einführung der Methylether-Gruppen bei den Verbindungen 77, 78, 79 und 80

Die Verbindung **77**, **78**, **79** oder **80** (2.07 g; 5.5 mmol) wird in abs. DMF (33 mL) gelöst. Unter Eiskühlung mit NaH (60 % auf Paraffinöl; 1.3 eq NaH pro sekundärer OH-Gruppe)

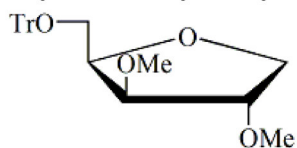
portionsweise versetzt und bei 0 °C für 30 Minuten gerührt. Im Anschluss wird Methyljodid (1.38 mL, 22 mmol) hinzugefügt und über Nacht bei Rt gerührt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EE 1:1) wird das Reaktionsgemisch eingeeengt. Der zurückbleibende Sirup wird in Dichlormethan (150 mL) gelöst und mit Wasser (4 x 25 mL) gewaschen. Die org. Phase wird mit NaSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (PE/EE 3:1) und die Verbindung **81**, **82**, **83** oder **84** wird isoliert.

5.1.3.5.1 1,4-Anhydro-2,3-di-*O*-methyl-5-*O*-trityl-D-ribitol (**81**)



Ausbeute: 2.11 g; 95% farbloser Sirup; R_f 0.55 (Petrolether/Essigester 1:1); $[\alpha]_D^{22}$ 35.4° (c 1.5, Chloroform); ¹H NMR (500.13 MHz, CDCl₃): δ 7.49–7.45, 7.33–7.29, 7.27–7.22 (m, 15H, C(C₆H₅)₃), 4.11–4.04 (m, 2H, H-1a, H-4), 3.97–3.92 (m, 2H, H-1b, H-2), 3.82 (t, 1H, H-3), 3.45, 3.38 (2 x s, 2 x 3H, 2 x CH₃), 3.34 (dd, 1H, H-5a), 3.14 (dd, 1H, H-5b); ¹³C NMR (75.47 MHz, CDCl₃): δ 143.9 (*i*-C(C₆H₅)₃), 128.7, 127.8, 127.0 (C(C₆H₅)₃), 86.6 (C(C₆H₅)₃), 81.0 (C-3), 80.5 (C-4), 79.3 (C-2), 69.6 (C-1), 64.3 (C-5), 58.0, 57.7 (2 x CH₃); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z : ber. für C₂₆H₂₈NaO₄ [M+Na]⁺: 427.188, gef.: 427.189; Anal. Ber. für C₂₆H₂₈O₄: C: 77.20, H: 6.98. Gef.: C: 77.31, H: 6.85.

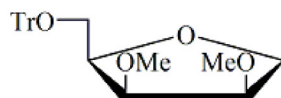
5.1.3.5.2 1,4-Anhydro-2,3-di-*O*-methyl-5-*O*-trityl-D-xylitol (**82**)



Ausbeute: 2.11 g; 95% farbloser Sirup; R_f 0.80 (Petrolether/Essigester 1:1); $[\alpha]_D^{22}$ -40.1° (c 1.0, Chloroform); ¹H NMR (500.13 MHz, DMSO): δ 7.41–7.23 (m, 15H, C(C₆H₅)₃), 4.05–3.89 (m, 1H, H-4), 3.90–3.85 (m, 2H, H-1a, H-2), 3.77 (d, 1H, H-3), 3.62–3.57 (m, 1H, H-1b), 3.30, 3.22 (2 x s, 2 x 3H, 2 x CH₃), 3.13–3.05 (m, 2H, H-5a, H-5b); ¹³C NMR (125.76 MHz, DMSO): δ 143.7 (*i*-C(C₆H₅)₃), 128.2, 127.8 (*o*-, *m*-C(C₆H₅)₃), 127.0 (*p*-C(C₆H₅)₃), 85.9 (C(C₆H₅)₃), 83.0 (C-3), 82.6 (C-2), 79.2 (C-4), 70.4 (C-1), 61.5 (C-5), 56.9, 56.3 (2 x CH₃);

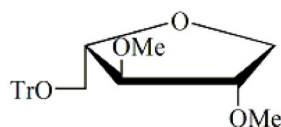
HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z: ber. für $C_{26}H_{28}NaO_4$ $[M+Na]^+$: 427.188, gef.: 427.189; Anal. Ber. für $C_{26}H_{28}O_4$: C: 77.20, H: 6.98. Gef.: C: 76.94, H: 7.11.

5.1.3.5.3 1,4-Anhydro-2,3-di-*O*-methyl-5-*O*-trityl-D-lyxitol (83)



Ausbeute: 2.11 g; 95% farbloser Feststoff; mp: 96–99 °C; R_f 0.74 (Petrolether/Essigester 1:1); $[\alpha]_D^{23}$ -6.8° (c 1.0, Chloroform); 1H NMR (300.13 MHz, DMSO): δ 7.46–7.21 (m, 15H, $C(C_6H_5)_3$), 4.12 (dt, 1H, $^3J_{H-4,H-5b} = 5.10$ MHz, H-4), 4.05–3.88 (m, 2H, H-2, H-3), 3.80 (dd, 1H, H-1a), 3.54 (dd, 1H, H-1b), 3.25, 3.24 (2 x s, 2 x 3H, 2 x CH_3), 3.14 (dd, 1H, H-5a), 3.02 (dd, 1H, H-5b); ^{13}C NMR (300.13 MHz, DMSO): δ 143.8 (i - $C(C_6H_5)_3$), 128.2, 127.8 (o -, m - $C(C_6H_5)_3$), 126.9 (p - $C(C_6H_5)_3$), 85.9 ($C(C_6H_5)_3$), 80.0 (C-2), 79.1 (C-3), 78.4 (C-4), 67.9 (C-1), 62.4 (C-5), 58.7, 57.3 (2 x OCH_3); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z: ber. für $C_{26}H_{28}NaO_4$ $[M+Na]^+$: 427.188, gef.: 427.188; Anal. Ber. für $C_{26}H_{28}O_4$: C: 77.20; H: 6.98. Gef.: C: 77.14; H: 7.17.

5.1.3.5.4 1,4-Anhydro-2,3-di-*O*-methyl-5-*O*-trityl-L-arbitol (84)

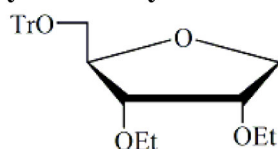


Ausbeute: 1.94 g; 87% farbloser Schaum; R_f 0.59 (Petrolether/Essigester 1:1); $[\alpha]_D^{22}$ -3.2° (c 1.0, Chloroform); 1H NMR (500.13 MHz, $CDCl_3$): δ 7.51–7.44, 7.33–7.19 (m, 15H, $C(C_6H_5)_3$), 4.00–3.93 (m, 1H, $^3J_{H-4,H-5} = 5.67$ Hz, H-4), 3.92–3.85 (m, 2H, $^3J_{H-1H,2} = 4.15$ Hz, H-1a, H-1b), 3.81–3.76 (m, 1H, H-2), 3.74–3.70 (m, 1H, H-3), 3.37 (s, 3H, CH_3), 3.32 (dd, 1H, H-5a), 3.27 (s, 3H, CH_3), 3.19 (dd, 1H, H-5b); ^{13}C NMR (125.76 MHz, $CDCl_3$): δ 143.9 (i - $C(C_6H_5)_3$), 128.7, 127.8, 126.9 ($C(C_6H_5)_3$), 86.6 ($C(C_6H_5)_3$), 86.2 (C-3), 85.2 (C-2), 82.7 (C-4), 71.2 (C-1), 63.9 (C-5), 57.4, 56.7 (2 x CH_3); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z: ber. für $C_{26}H_{28}NaO_4$ $[M+Na]^+$: 427.188, gef.: 427.188; Anal. Ber. für $C_{26}H_{28}O_4$: C: 77.20, H: 6.98. Gef.: C: 76.91, H: 6.99.

5.1.3.6 Einführung der Ethylether-Gruppen bei der Verbindung 77

Die Verbindung **77** (2.07 g; 5.5 mmol) wird in abs. DMF (33 mL) gelöst, unter Eiskühlung mit NaH (60 % auf Paraffinöl; 1.3 eq NaH pro sekundärer OH-Gruppe) portionsweise versetzt und bei 0 °C für 30 Minuten gerührt. Im Anschluss wird Ethylbromid (1.64 mL, 22 mmol) hinzugefügt und über Nacht bei Rt gerührt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EE 2:1) wird das Reaktionsgemisch eingeeengt. Der zurückbleibende Sirup wird in Dichlormethan (150 mL) gelöst und mit Wasser (4 x 25 mL) gewaschen. Die org. Phase wird mit NaSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (PE/EE 3:1) und die Verbindung **85** wird isoliert.

5.1.3.6.1 1,4-Anhydro-2,3-di-*O*-ethyl-5-*O*-trityl-D-ribitol (**85**)



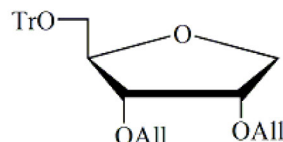
Ausbeute: 2.26 g; 95% farbloser Sirup; R_f 0.60 (Petrolether/Essigester 4:1); $[\alpha]_D^{25}$ 36.4 (c 1.0, Chloroform); ^1H NMR (300.13 MHz, DMSO): δ 7.44–7.21 (m, 15H, C(C₆H₅)₃), 4.05–3.97 (m, 1H, H-2), 3.92 (dd, 1H, H-1a), 3.88–3.77 (m, 2H, H-3, H-4), 3.73 (dd, 1H, H-1b), 3.48–3.36 (m, 4H, 2 x CH₂CH₃), 3.12 (dd, 1H, H-5a), 2.94 (dd, 1H, H-5b), 1.08 (dt, 6H, 2 x CH₂CH₃); ^{13}C NMR (300.13 MHz, DMSO): δ 143.7 (*i*-C(C₆H₅)₃), 128.2, 127.9, 127.0 (C(C₆H₅)₃), 85.8 (C(C₆H₅)₃), 79.3, 79.0 (C-3, C-4), 76.7 (C-2), 70.1 (C-1), 64.7, 64.5 (2 x CH₂CH₃), 63.8 (C-5), 15.4, 15.2 (2 x CH₂CH₃); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z : ber. für C₂₈H₃₂NaO₄ [M+Na]⁺: 455.219, gef.: 455.220; Anal. Ber. für C₂₈H₃₂O₄: C: 77.75, H: 7.46. Gef.: C: 78.03, H: 7.67.

5.1.3.7 Einführung der Allylether-Gruppen bei der Verbindung **77**

Die Verbindung **77** (1.69 g; 4.5 mmol) wird in abs. DMF (30 mL) gelöst, unter Eiskühlung mit NaH (60 % auf Paraffinöl; 1.3 eq NaH pro sekundärer OH-Gruppe) portionsweise versetzt und bei 0 °C für 30 Minuten gerührt. Im Anschluss wird Allylbromid (1.56 mL; 18.0 mmol) hinzugefügt und über Nacht bei Rt gerührt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EE 2:1) wird das Reaktionsgemisch eingeeengt. Der zurückbleibende Sirup wird in Dichlormethan (150 mL) gelöst und mit Wasser (4 x 25 mL) gewaschen. Die org. Phase wird

mit NaSO₄ getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (PE/EE 3:1) und die Verbindung **86** wird isoliert.

5.1.3.7.1 2,3-Di-*O*-allyl-1,4-anhydro-5-*O*-trityl-D-ribofuranosid (**86**)

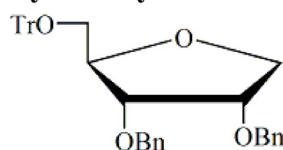


Ausbeute: 1.95 g; 95% farbloser Sirup; R_f 0.65 (Petrolether/Essigester 4:1); $[\alpha]_D^{25}$ 30.3° (c 1.0, Chloroform); ¹H NMR (300.13 MHz, CDCl₃): δ 7.42–7.21 (m, 15H, C(C₆H₅)₃), 5.98–5.72 (m, 2H, 2 x CH₂CHCH₂), 5.33–5.05 (m, 4H, 2 x CH₂CHCH₂), 4.10–3.86 (m, 8H, 2 x CH₂CHCH₂, H-1a, H-2, H-3, H-4), 3.77 (dd, 1H, H-1b), 3.15 (dd, 1H, H-5a), 2.97 (dd, 1H, H-5b); ¹³C NMR (75.47 MHz, CDCl₃): δ 143.7 (*i*-C(C₆H₅)₃), 135.3 (CH₂CHCH₂), 134.9 (CH₂CHCH₂), 28.2, 127.8, 127.0 (C(C₆H₅)₃), 116.5 (CH₂CHCH₂), 116.4 (CH₂CHCH₂), 85.8 (C(C₆H₅)₃), 79.5, 78.5, 76.4 (C-2, C-3, C-4), 70.11 (C-1), 70.0 (CH₂CHCH₂), 70.0 (CH₂CHCH₂), 63.8 (C-5); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z : ber. für C₃₀H₃₂NaO₄ [M+Na]⁺: 479.219, gef.: 479.220; Anal. Ber. für C₃₀H₃₂O₄: C: 78.92, H: 7.06. Gef.: C: 79.24, H: 7.17.

5.1.3.7 Einführung der Benzylether-Gruppen bei der Verbindung **77**

Die Verbindung **77** (1.51 g; 4.0 mmol) wird in abs. DMF (27 mL) gelöst, unter Eiskühlung mit NaH (60 % auf Paraffinöl; 11.4 mmol NaH) portionsweise versetzt und bei 0 °C für 30 Minuten gerührt. Im Anschluss wird Benzylbromid (1.90 mL; 16.0 mmol) zur Reaktionslösung hinzugefügt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle: PE/EE 2:1) wird das Reaktionsgemisch eingengt. Der zurückbleibende Sirup wird in Dichlormethan (120 mL) gelöst und mit Wasser (4 x 20 mL) gewaschen. Die org. Phase wird mit NaSO₄ getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (PE/EE 5:1) und die Verbindung **87** wurde isoliert.

5.1.3.7.1 1,4-Anhydro-2,3-di-*O*-benzyl-5-trityl-D-ribitol (**87**)

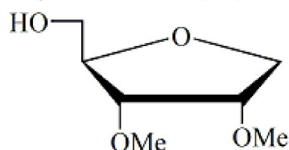


Ausbeute: 1.40 g; 63%; R_f 0.53 (Petrolether/Essigester 2:1); $[\alpha]_D^{22}$ 45.2° (c 1.0, Chloroform); ^1H NMR (300.13 MHz, DMSO): δ 7.41–7.17 (m, 25 H, $\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$, 2 x $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.61–4.38 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.17 (q, 1H, H-2 oder H-3), 4.00–3.92 (m, 3H, H-1a, H-2 oder H-3, H-4), 3.87 (dd, 1H, H-1b), 3.14 (dd, 1H, H-5a), 2.96 (dd, 1H, H-5b); ^{13}C NMR (75.47 MHz, DMSO): δ 143.7, 138.4, 138.03, 128.2, 128.2, 128.1, 127.9, 127.7, 127.5, 127.5, 127.0 ($\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$, 2 x $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 85.8 ($\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 79.4, 78.7, 76.4 (C-2, C-3, C-4), 71.0, 70.8 (2 x $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 70.0 (C-1), 63.9 (C-5); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z : ber. für $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 579.251, gef.: 579.250; Anal. Ber. für $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{O}_4$: C: 81.99, H: 6.52. Gef.: C: 81.70; H: 6.33.

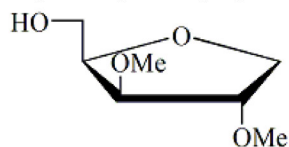
5.1.3.8 Abspaltung der Trityl-Schutzgruppe bei den Verbindungen 81, 82, 83, 84, 85, 86 und 87

Die Verbindung 81, 82, 83, 84, 85, 86 oder 87 (1.62 g; 4.0 mmol) wird in 70 %iger wässriger Essigsäure (20 mL) suspendiert und für 45 Minuten auf 70 °C erwärmt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle: EE) wird das Gemisch mit Toluol codestiliert bis die Essigsäure vollständig entfernt ist. Im Anschluss wird das Rohprodukt in Dichlormethan gelöst, mit Kieselgel versetzt und eingeeengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (PE/EE 3:1 zu PE/EE 1:2) und die Verbindung 88, 89, 90, 91, 92, 93 oder 94 konnte isoliert werden.

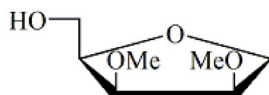
5.1.3.8.1 1,4-Anhydro-2,3-di-*O*-methyl-D-ribitol (88)



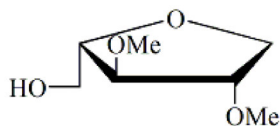
Ausbeute: 551 mg; 85% farbloser Sirup; R_f 0.16 (Essigester); $[\alpha]_D^{22}$ 106.5° (c 1.0, Chloroform); ^1H NMR (500.13 MHz, CDCl_3): δ 3.98 (dd, 1H, H-1a), 3.96–3.89 (m, 3H, H-1b, H-2, H-4), 3.85 (dd, 1H, H-5a), 3.78 (dd, 1H, H-3), 3.63 (dd, 1H, H-5b), 3.46, 3.44 (2 x s, 2 x 3H, 2 x CH_3); ^{13}C NMR (125.76 MHz, CDCl_3): δ 80.7, 78.9 (C-2, C-4), 80.3 (C-3), 70.2 (C-1), 62.4 (C-5), 58.1, 57.6 (2 x CH_3); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z : ber. für $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 185.078, gef.: 185.079; Anal. Ber. für $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_4$: C: 51.84, H: 8.70. Gef.: C: 51.98, H: 8.75.

5.1.3.8.2 1,4-Anhydro-2,3-di-*O*-methyl-D-xylitol (89)

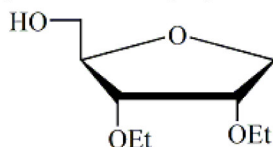
Ausbeute: 551 mg; 85% farbloser Sirup; R_f 0.24 (Essigester); $[\alpha]_D^{22}$ -58.4° (c 1.8, Chloroform); ^1H NMR (500.13 MHz, DMSO): δ 4.52 (t, 1H, OH-5), 3.92–3.88 (m, 1H, H-1a), 3.88–3.86 (m, 1H, H-2), 3.80–3.75 (m, 1H, H-4), 3.71 (dd, 1H, H-3), 3.57–3.52 (m, 2H, H-5a, H-1b), 3.47–3.42 (m, 1H, H-5b), 3.31 (2 x s, 2 x 3H, CH₃); ^{13}C NMR (125,76 MHz, DMSO): δ 82.9, 82.8, (C-2, C-3), 81.2 (C-4), 70.2 (C-1), 58.8 (C-5), 57.1, 56.3 (2 x CH₃); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z : ber. für C₇H₁₄NaO₄ [M+Na]⁺: 185.078, gef.: 185.078; Anal. Ber. für C₇H₁₄O₄: C: 51.84, H: 8.70. Gef.: C: 51.22, H: 8.75.

5.1.3.8.3 1,4-Anhydro-2,3-di-*O*-methyl-D-lyxitol (90)

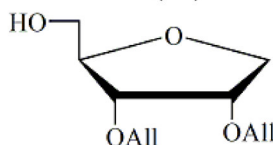
Ausbeute: 551 mg; 85% farbloser Sirup; R_f 0.18 (Essigester); $[\alpha]_D^{24}$ -42.0° (c 1.0, Methanol); ^1H NMR (300.13 MHz, CDCl₃): δ 4.13–4.05 (m, 1H, H-4), 4.03–3.95 (m, 2H, H-2 or H-3, H-1a), 3.90 (dt, 1H, H-2 or H-3), 3.78 (dd, 1H, H-1b), 3.72 (bd, 2H, H-5a, H-5b); ^{13}C NMR (75.47 MHz, DMSO): δ 81.3, 79.0, 78.4 (C-2, C-3, C-4), 68.8 (C-1), 61.6 (C-5), 59.0, 57.7 (2 x CH₃); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z : ber. für C₇H₁₄NaO₄ [M+Na]⁺: 185.078, gef.: 185.078; Anal. Ber. für C₇H₁₄O₄: C: 51.84; H: 8.70. Gef.: C: 51.85; H: 8.97.

5.1.3.8.4 1,4-Anhydro-2,3-di-*O*-methyl-L-arbitol (91)

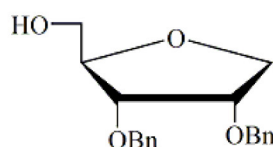
Ausbeute: 85%; R_f 0.19 (Essigester); $[\alpha]_D^{22}$ -46.0° (c 1.0, Methanol); ^1H NMR (500.13 MHz, DMSO): δ 4.75 (t, 1H, OH-5), 3.82–3.76 (m, 2H, H-1a, H-3), 3.70 (dd, 1H, H-1b), 3.66–3.60 (m, 2H, H-2, H-4), 3.43–3.35 (m, 2H, H-5a, H-5b), 3.30 (2 x s, 2 x 3H, CH₃); ^{13}C NMR (125.76 MHz, DMSO): δ 85.5, 84.2, 84.2 (C-2, C-3, C-4), 70.3 (C-1), 61.6 (C-5), 56.6, 56.1 (2 x CH₃); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z : ber. für C₇H₁₄NaO₄ [M+Na]⁺: 185.078, gef.: 185.078; Anal. Ber. für C₇H₁₄O₄: C: 51.84, H: 8.70. Gef.: C: 51.56, H: 8.56.

5.1.3.8.5 1,4-Anhydro-2,3-di-*O*-ethyl-D-ribitol (92)

Ausbeute: 639 mg; 84% farbloser Sirup; R_f 0.20 (Petrolether/Essigester 1:1); $[\alpha]_D^{24}$ 82.5° (c 1.0, Chloroform); ^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3): δ 4.06–3.77 (m, 6H, H-1a, H-1b, H-2, H-3, H-4, H-5a), 3.73–3.46 (m, 5H, H-5b, 2 x CH_2CH_3), 2.07 (bs, 1H, OH-5), 1.23 (t, 6H, 2 x CH_2CH_3); ^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3): δ 80.9, 78.6, 77.3 (C-2, C-3, C-4), 71.2 (C-1), 65.9, 65.5 (2 x CH_2CH_3), 62.2 (C-5), 15.3, 15.3 (CH_2CH_3); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z : ber. für $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 213.110, gef.: 213.110; Anal. Ber. für $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_4$: C: 56.82, H: 9.54. Gef.: C: 56.61, H: 9.74.

5.1.3.8.6 2,3-Di-*O*-allyl-1,4-anhydro-D-ribitol (93)

Ausbeute: 754 mg; 88% farbloser Sirup; R_f 0.22 (Petrolether/Essigester 1:1); $[\alpha]_D^{24}$ 76.3° (c 1.0, Chloroform); ^1H NMR (250.13 MHz, CDCl_3): δ 6.07–5.80 (m, 2H, 2 x CH_2CHCH_2), 5.36–5.17 (m, 4H, 2 x CH_2CHCH_2), 4.22–3.80 (m, 10H, H-1a, H-1b, H-2, H-3, H-4, H-5a, 2 x CH_2CHCH_2), 3.69–3.55 (m, 1H, H-5b), 1.98 (q, 1H, OH-5); ^{13}C NMR (62.89 MHz, CDCl_3): δ 134.6, 134.5 (2 x CH_2CHCH_2), 117.5, 117.4 (2 x CH_2CHCH_2), 80.9, 77.9, 76.7 (C-2, C-3, C-4), 71.5, 71.0, 71.0 (C-1, 2 x CH_2CHCH_2), 62.2 (C-5); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z : ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 237.110, gef.: 237.110; Anal. Ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4$: C: 61.66, H: 8.47. Gef.: C: 61.56, H: 8.65.

5.1.3.8.7 1,4-Anhydro-2,3-di-*O*-benzyl-D-ribitol (94)

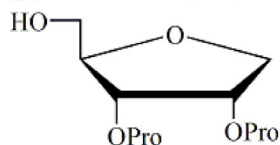
Ausbeute: 1.06 g; 84% farbloser Sirup; R_f 0.29 (Petrolether/Essigester 1:1); $[\alpha]_D^{24}$ 80.7° (c 1.0, Chloroform); ^1H NMR (300.13 MHz, DMSO): δ 7.38–7.24 (m, 10 H, 2 x $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.73 (t, 1H, OH-5), 4.63–4.50 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.12 (q, 1H, H-2), 3.94 (pt, 1H H-3), 3.90–3.80 (m, 2H, H-1a, H-4), 3.76 (dd, 1H, H-1b), 3.53–3.44 (m, 1H, H-5a), 3.44–3.34 (m, 1H, H-5b); ^{13}C

NMR (75.47 MHz, DMSO): δ 138.5, 138.4, 128.2, 127.6, 127.4 (2 x $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 81.9 (C-4), 78.3 (C-3), 76.9 (C-2), 71.1, 70.8 (2 x $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 69.5 (C-1), 61.6 (C-5); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z: ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 337.141, gef.: 337.141; Anal. Ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_4$: C: 72.59, H: 7.05. Gef.: C: 72.32; H: 7.14.

5.1.3.9 Reduzierung der Allylether-Gruppen zu Propylether-Gruppen an der Verbindung 93

In einem Erlenmeyerkolben mit Schliff wird die Verbindung **93** (321 mg, 1.5 mmol) in Methanol gelöst. Nach Zugabe von $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20 mg) wird das Reaktionsgemisch unter H_2 -Atmosphäre für 12 Stunden langsam gerührt. Nach vollständiger Reaktion wird das Reaktionsgemisch filtriert und eingeeengt und die Verbindung **95** wird isoliert.

5.1.3.9.1 1,4-Anhydro-2,3-di-*O*-propyl-D-ribitol (**95**)



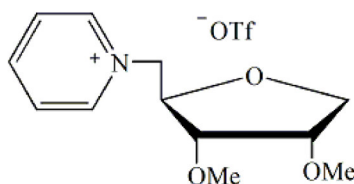
Ausbeute: 295 mg; 90% farbloser Sirup; R_f 0.34 (Petrolether/Essigester 1:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ 92.8° (c 1.0, Chloroform); ^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3): δ 4.02–3.77 (m, 6H, H-1a, H-1b, H-2, H-3, H-4; H-5a), 3.65–3.38 (m, 5H, H-5b, 2 x $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.07 (bs, 1H, OH-5), 1.62 (sextet, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.93 (t, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3): δ 80.8, 78.9, 77.5 (C-2, C-3, C-4), 72.3, 72.0 (2 x $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 71.2 (C-1), 62.3 (C-5), 23.0, 23.0 (2 x $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 10.5, 10.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z: ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 241.141, gef.: 241.141; Anal. Ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_4$: C: 60.52, H: 10.16. Gef.: C: 60.34, H: 9.89.

5.1.3.10 Einführung der Triflat-Fluchtgruppe bei den Verbindungen 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94 und 95 mit anschließender Quaternarisierungsreaktion mit Pyridin an den Verbindungen 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102 und 103

Die Verbindung **88, 89, 90, 91, 92, 93, 94** oder **95** (4.5 mmol) wird in abs. Dichlormethan (18 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Im Anschluss wird Pyridin (1.07 mL; 1.05 g; 13.3 mmol) hinzugegeben und 2 Minuten gerührt. Dann wird Trifluormethansulfonsäureanhydrid (1.52 mL; 9.04 mmol) langsam tropfenweise hinzugegeben und 10 Minuten bei 0 °C gerührt. Die

Reaktionslösung wird mit Dichlormethan (20 mL) verdünnt und mit Eiswasser (1 x 15 mL), ges. NaHCO₃-Lsg. (2 x 15 mL) und Eiswasser (2 x 15 mL) gewaschen und mit NaSO₄ getrocknet. Die org. Phase enthält die Verbindungen **96**, **97**, **98**, **99**, **100**, **102** oder **103** und wird mit Pyridin (1.14 mL, 26.6 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer (40 °C; 700 mbar) zur Reaktion gebracht. Die Aufarbeitung wird bei der jeweiligen Verbindung **104**, **105**, **106**, **107**, **108**, **109**, **110** oder **111** beschrieben.

5.1.3.10.1 *N*-(1,4-anhydro-5-deoxy-2,3-di-*O*-methyl-D-ribitol-5-yl)-pyridinium-trifluoromethanesulfonat (**104**)

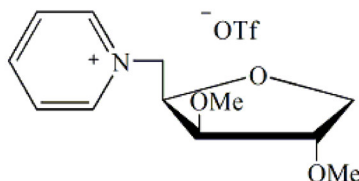


Aufarbeitung:

Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle: EE) wird das Rohprodukt mit entionisiertem Wasser (100 mL) aufgenommen, mit Dichlormethan (4 x 10 mL) und Diethylether (2 x 10 mL) gewaschen und die wässrige Phase eingengt. Das Produkt wird in etwas Methanol gelöst und mit Aktivkohle versetzt. Das Gemisch wird filtriert, die methanolische Phase eingengt und am Hochvacuum bei 40 °C getrocknet.

Ausbeute: 1.27 g; 82%; farbloser Feststoff; mp: 48–51 °C; *R_f* 0 (Essigester); $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ 68.2° (*c* 1.0, Methanol); ¹⁹F NMR (282.38 MHz, MeOD): δ -80.06; ¹H NMR (500.13 MHz, MeOD): δ 8.97 (d, 2H, *o*-C₅H₅N), 8.64 (t, 1H, *p*-C₅H₅N), 8.13 (d, 2H, *m*-C₅H₅N), 4.92 (dd, 1H, ³*J*_{H-5a,H-5b} = 13.56 Hz, H-5a), 4.71 (dd, 1H, H-5b), 4.18 (ddd, 1H, ³*J*_{H-4,H-5b} = 5.36 Hz, H-4), 4.07 (ddd, 1H, H-2), 4.01 (dd, 1H, H-1a), 3.94 (bd, 1H, H-1b), 3.73 (dd, 1H, H-3), 3.48, 3.42 (2 x s, 2 x 3H, 2 x CH₃); ¹³C NMR (75.47 MHz, MeOD): δ 147.5 (*p*-C₅H₅N), 146.8 (*o*-C₅H₅N), 129.4 (*m*-C₅H₅N), 83.7 (C-3), 79.6, 79.4 (C-2, C-4), 71.9 (C-1), 64.8 (C-5), 58.7, 58.0 (2 x CH₃); HRMS (ESI-TOF/MS), *m/z*: ber. für C₁₂H₁₈NO₃ [M]⁺: 224.128, gef.: 224.128; *m/z*: ber. für CF₃O₃S [M]⁻: 148.953, gef.: 148.953; Anal. Ber. für C₁₃H₁₈F₃NO₆S: C: 41.82, H: 4.86, N: 3.75, S: 8.59. Gef.: C: 41.79, H: 4.69, N: 3.74, S: 8.69.

5.1.3.10.2 *N*-(1,4-anhydro-5-deoxy-2,3-di-*O*-methyl-D-xylitol-5-yl)-pyridinium-trifluoromethanesulfonat (105)

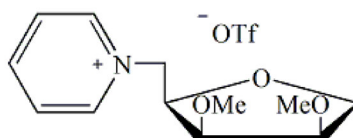


Aufarbeitung:

Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle: EE) wird das Rohprodukt mit entionisiertem Wasser (100 mL) aufgenommen, mit Dichlormethan (4 x 10 mL) und Diethylether (2 x 10 mL) gewaschen und die wässrige Phase eingengt. Das Produkt wird in etwas Methanol gelöst und mit Aktivkohle versetzt. Das Gemisch wird filtriert, die methanolische Phase eingengt und am Hochvacuum bei 40 °C getrocknet.

Ausbeute: 1.27 g; 85 %; farbloser Feststoff; mp: 32–36 °C; R_f 0 (Essigester); $[\alpha]_D^{27}$ -2.3° (*c* 1.1, Methanol); ^{19}F NMR (282.38 MHz, MeOD): δ -80.06; ^1H NMR (500.13 MHz, MeOD): δ 9.06–8.97 (m, 2H, *o*-C₅H₅N), 8.70–8.60 (m, 1H, *p*-C₅H₅N), 8.19–8.09 (m, 2H, *m*-C₅H₅N), 4.98 (dd, 1H, $^3J_{H-5a,H-5b}$ = 13.60 Hz, H-5a), 4.81 (dd, 1H, H-5b), 4.44–4.37 (m, 1H, H-4), 4.17–4.10 (m, 1H, H-1a), 4.09–4.04 (m, 2H, H-2, H-3), 3.83 (dd, 1H, H-1b), 3.51, 3.44 (2 x s, 2 x 3H, 2 x CH₃); ^{13}C NMR (75.47 MHz, MeOD): δ 147.3 (*p*-C₅H₅N), 147.0 (*o*-C₅H₅N), 129.2 (*m*-C₅H₅N), 85.3, 84.4 (C-2, C-3), 80.3 (C-4), 72.6 (C-1), 62.6 (C-5), 58.2, 57.4 (2 x CH₃); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), *m/z*: ber. für C₁₂H₁₈NO₃ [M]⁺: 224.128, gef.: 224.128; HRMS (ESI-TOF/MS (-)), *m/z*: ber. für CF₃O₃S [M]⁻: 148.953, gef.: 148.953; Anal. Ber. für C₁₃H₁₈F₃NO₅S: C: 41.82, H: 4.86, N: 3.75, S: 8.59. Gef.: C: 41.87, H: 4.96, N: 3.64, S: 8.31.

5.1.3.10.3 *N*-(1,4-anhydro-5-deoxy-2,3-di-*O*-methyl-D-lyxitol-5-yl)-pyridinium-trifluoromethanesulfonat (106)



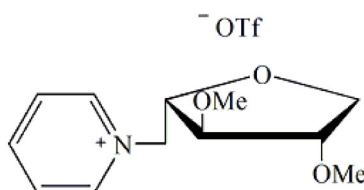
Aufarbeitung:

Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle: EE) wird das Rohprodukt mit entionisiertem Wasser (100 mL) aufgenommen, mit Dichlormethan (4 x 10 mL) und Diethylether (2 x 10 mL) gewaschen und die wässrige Phase eingengt. Das Produkt wird in etwas Methanol

gelöst und mit Aktivkohle versetzt. Das Gemisch wird filtriert, die methanolische Phase eingengt und am Hochvacuum bei 40 °C getrocknet.

Ausbeute: 941 mg; 63%; farbloser Sirup; R_f 0 (Essigester); $[\alpha]_D^{23}$ 31.4° (c 1.1, Chloroform); ^{19}F NMR (282.38 MHz, MeOD): δ -80.06; ^1H NMR (300.13 MHz, MeOD): δ 8.90–8.85 (m, 2H, *o*-C₅H₅N), 8.60–8.52 (m, 1H, *p*-C₅H₅N), 8.08–8.00 (m, 2H, *m*-C₅H₅N), 4.79–4.74 (m, 2H, H-5a, H-5b), 4.52–4.44 (m, 1H, H-4), 4.23 (dd, 1H, H-3), 4.01 (dd, 1H, H-1a), 3.96–3.91 (m, 1H, H-2), 3.76 (dd, 1H, H-1b), 3.50, 3.20 (2 x s, 2 x 3H, 2 x CH₃); ^{13}C NMR (75.47 MHz, MeOD): δ 147.7 (*o*-C₅H₅N), 146.8 (*p*-C₅H₅N), 128.5 (*m*-C₅H₅N), 82.8 (C-3), 79.6 (C-2), 77.8 (C-4), 70.8 (C-1), 62.9 (C-5), 59.2, 58.1 (2 x CH₃); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z : ber. für C₁₂H₁₈NO₃ [M]⁺: 224.128, gef.: 224.128; HRMS (ESI-TOF/MS(-)), m/z : ber. für CF₃O₃S [M]⁻: 148.953, gef.: 148.952; Anal. Ber. für C₁₃H₁₈F₃NO₆S: C: 41.82, H: 4.86, N: 3.75, S: 8.59. Gef.: C: 41.73, H: 4.95, N: 3.82, S: 8.76.

5.1.3.10.4 *N*-(1,4-anhydro-5-deoxy-2,3-di-*O*-methyl-L-arabitol-5-yl)-pyridinium-trifluoromethanesulfonat (107)



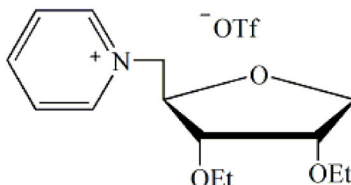
Aufarbeitung:

Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle: EE) wird das Rohprodukt mit entionisiertem Wasser (100 mL) aufgenommen, mit Dichlormethan (4 x 10 mL) und Diethylether (2 x 10 mL) gewaschen und die wässrige Phase eingengt. Das Produkt wird in etwas Methanol gelöst und mit Aktivkohle versetzt. Das Gemisch wird filtriert, die methanolische Phase eingengt und am Hochvacuum bei 40 °C getrocknet.

Ausbeute: 1.34 g; 90% farbloser Sirup; R_f 0 (Essigester); $[\alpha]_D^{23}$ -97.0° (c 1.0, Methanol); ^{19}F NMR (282.38 MHz, MeOD): δ -80.07; ^1H NMR (500.13 MHz, MeOD): δ 8.94 (d, 2H, *o*-C₅H₅N), 8.62 (t, 1H, *p*-C₅H₅N), 8.10 (t, 2H, *m*-C₅H₅N), 4.92 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-5a,H-5b}} = 13.60$ Hz, H-5a), 4.75 (dd, 1H, H-5b), 4.28–4.20 (m, 1H, $^3J_{\text{H-4,H-5a}} = 10.39$ Hz, H-4), 4.04 (d, 1H, H-1a), 3.90–3.77 (m, 3H, H-1b, H-2, H-3), 3.46, 3.24 (2 x s, 2 x 3H, 2 x CH₃); ^{13}C NMR (125.76 MHz, MeOD): δ 147.3 (*o*-C₅H₅N), 147.1 (*p*-C₅H₅N), 129.1 (*m*-C₅H₅N), 87.1, 84.6 (C-2, C-3),

83.4 (C-4), 72.9 (C-1), 64.1 (C-5), 58.1, 57.2 (2 x CH₃); HRMS (ESI-TOF/MS), m/z: ber. für C₁₂H₁₈NO₃ [M]⁺: 224.128, gef.: 224.128; HRMS (ESI-TOF/MS), m/z: ber. für CF₃O₃S [M]⁻: 148.953, gef.: 148.953; Anal. Ber. für C₁₃H₁₈F₃NO₆S: C: 41.82, H: 4.86, N: 3.75, S: 8.59. Gef.: C: 41.48, H: 4.98, N: 3.69, S: 8.43.

5.1.3.10.5 *N*-(1,4-anhydro-5-deoxy-2,3-di-*O*-ethyl-D-ribitol-5-yl)-pyridinium-trifluoromethanesulfonat (108)

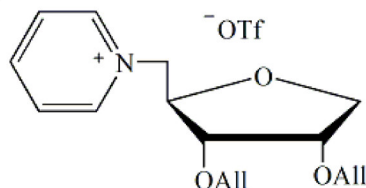


Aufarbeitung:

Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle: EE) wird das Rohprodukt mit entionisiertem Wasser (100 mL) aufgenommen, mit Dichlormethan (4 x 10 mL) und Diethylether (2 x 10 mL) gewaschen und die wässrige Phase eingengt. Das Produkt wird in etwas Methanol gelöst und mit Aktivkohle versetzt. Das Gemisch wird filtriert, die methanolische Phase eingengt und am Hochvacuum bei 40 °C getrocknet.

Ausbeute: 1.16 g; 72%; farbloser Sirup; *R_f* 0 (Essigester); [α]_D²⁴ 61.7° (*c* 1.0, Methanol); ¹⁹F NMR (282.38 MHz, MeOD): δ -80.05; ¹H NMR (500.13 MHz, MeOD): δ 8.97 (d, 2H, *o*-C₅H₅N), 8.64 (t, 1H, *p*-C₅H₅N), 8.13 (d, 2H, *m*-C₅H₅N), 4.91 (dd, 1H, ³*J*_{H-5a,H-5b} = 13.56 Hz, H-5a), 4.72 (dd, 1H, H-5b), 4.20 (dt, 1H, ³*J*_{H-4,H-5b} = 5.04 Hz, H-4), 4.13 (dt, 1H, H-2), 4.04 (dd, 1H, H-1a), 3.90 (dd, 1H, H-1b), 3.80 (dd, 1H, H-3), 3.75–3.67, 3.66–3.55 (2 x m, 4H, 2 x CH₂CH₃), 1.24, 1.20 (2 x t, 2 x 3H, 2 x CH₂CH₃); ¹³C NMR (75.47 MHz, MeOD): δ 147.5 (*p*-C₅H₅N), 146.8 (*o*-C₅H₅N), 129.4 (*m*-C₅H₅N), 82.3 (C-3), 79.7 (C-4), 78.1 (C-2), 72.8 (C-1), 67.2, 66.7 (2 x CH₂CH₃), 64.9 (C-5), 15.8, 15.7 (2 x CH₂CH₃); HRMS (ESI-TOF/MS), m/z: ber. für C₁₄H₂₂NO₃ [M]⁺: 252.159, gef.: 252.160; HRMS (ESI-TOF/MS), m/z: ber. für CF₃O₃S [M]⁻: 148.953, gef.: 148.952; Anal. Ber. für C₁₅H₂₂F₃NO₆S: C: 44.88, H: 5.52, N: 3.49, S: 7.99. Gef.: C: 44.52, H: 5.49, N: 3.42, S: 7.92.

5.1.3.10.6 *N*-(1,4-anhydro-5-deoxy-2,3-di-*O*-allyl-D-ribitol-5-yl)-pyridinium-trifluoromethanesulfonat (109)

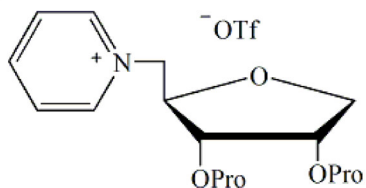


Aufarbeitung:

Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle: EE) wird das Rohprodukt mit entionisiertem Wasser (100 mL) aufgenommen mit Diethylether (2 x 10 mL) gewaschen und die wässrige Phase eingengt. Das Produkt wird in etwas Methanol gelöst und mit Aktivkohle versetzt. Das Gemisch wird filtriert, die methanolische Phase eingengt und am Hochvacuum bei 40 °C getrocknet.

Ausbeute: 1.11 g; 64%; gelblicher Sirup; R_f 0 (Essigester); $[\alpha]_D^{25}$ 70.4° (*c* 1.1, Methanol); ^{19}F NMR (282.38 MHz, MeOD): δ -80.06; ^1H NMR (300.13 MHz, MeOD): δ 9.01–8.94 (m, 2H, *o*-C₅H₅N), 8.63 (t, 1H, *p*-C₅H₅N), 8.12 (tt, 2H, *m*-C₅H₅N), 6.05–5.85 (m, 2H, 2 x CH₂CHCH₂), 5.39–5.26 (m, 2H, CH₂CHCH₂), 5.26–5.14 (m, 2H, CH₂CHCH₂), 4.93 (dd, 1H, $^3J_{H-5a,H-5b}$ = 13.41 Hz, H-5a), 4.72 (dd, 1H, $^3J_{H-4,H-5b}$ = 8.31 Hz, H-5b), 4.27 (ddd, 1H, $^3J_{H-4,H-5a}$ = 3.02 Hz, H-4), 4.24–4.01 (m, 6H, H-1a, H-2, 2 x CH₂CHCH₂), 3.93 (dd, 1H, H-1b), 3.86 (dd, 1H, H-3); ^{13}C NMR (75.47 MHz, MeOD): δ 147.5 (*p*-C₅H₅N), 146.8 (*o*-C₅H₅N), 136.0, 135.6 (2 x CH₂CHCH₂), 129.4 (*m*-C₅H₅N), 118.4, 117.7 (2 x CH₂CHCH₂), 81.8 (C-3), 79.7 (C-4), 77.6 (C-2), 72.8, 72.7 (2 x CH₂CHCH₂), 72.2 (C-1), 64.8 (C-5); HRMS (ESI-TOF/MS), *m/z*: ber. für C₁₆H₂₂NO₃ [M]⁺: 276.1594, gef.: 276.1598; HRMS (ESI-TOF/MS) *m/z*: ber. für CF₃O₃S [M]⁻: 148.953, gef.: 148.952; Anal. Ber. für C₁₇H₂₂F₃NO₄S: C: 48.00, H: 5.21, N: 3.29, S: 7.54. Gef.: C: 47.42, H: 5.10, N: 3.44, S: 7.59.

5.1.3.10.7 *N*-(1,4-anhydro-5-deoxy-2,3-di-*O*-propyl-D-ribitol-5-yl)-pyridinium-trifluoromethanesulfonat (110)

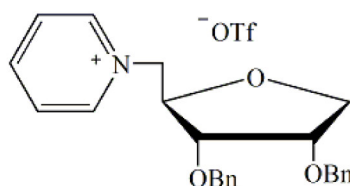


Aufarbeitung:

Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle: EE) wird das Rohprodukt mit entionisiertem Wasser (100 mL) aufgenommen mit Diethylether (2 x 10 mL) gewaschen und die wässrige Phase eingengt. Das Produkt wird in etwas Methanol gelöst und mit Aktivkohle versetzt. Das Gemisch wird filtriert, die methanolische Phase eingengt und am Hochvacuum bei 40 °C getrocknet.

Ausbeute: 1.12 g; 65%; gelblicher Sirup; R_f 0 (Essigester); $[\alpha]_D^{22}$ 54.5° (c 1.0, Methanol); ^{19}F NMR (282.07 MHz, MeOD): δ -80.07; ^1H NMR (300.13 MHz, MeOD): δ 9.00–8.94 (m, 2H, *o*-C₅H₅N), 8.63 (tt, 1H, *p*-C₅H₅N), 8.13 (t, 2H, *m*-C₅H₅N), 4.91 (dd, 1H, $^3J_{H-4,H-5a} = 3.21$ Hz, H-5a), 4.71 (dd, 1H, $^3J_{H-5a,H-5b} = 13.41$ Hz, H-5b), 4.22 (dt, 1H, H-4), 4.11 (dt, 1H, $^3J_{H-2,H-3} = 8.12$ Hz, H-2), 4.03 (dd, 1H, $^3J_{H-1a,H-1b} = 10.01$ Hz, H-1a), 3.91 (dd, 1H, H-1b), 3.78 (dd, 1H, H-3), 3.68–3.42 (m, 4H, 2 x CH₂CH₂CH₃), 1.72–1.52 (m, 4H, 2 x CH₂CH₂CH₃), 0.97, 0.94 (2 x t, 2 x 3H, 2 x CH₂CH₂CH₃); ^{13}C NMR (75.46 MHz, MeOD): δ 147.4 (*p*-C₅H₅N), 146.6 (*o*-C₅H₅N), 129.2 (*m*-C₅H₅N), 82.4 (C-3), 79.5 (C-4), 78.1 (C-2), 73.3, 72.9 (2 x CH₂CH₂CH₃), 72.6 (C-1), 64.8 (C-5), 24.1, 24.1 (2 x CH₂CH₂CH₃), 10.9, 10.9 (2 x CH₂CH₂CH₃); HRMS (ESI-TOF/MS), m/z : ber. für C₁₆H₂₆NO₃ [M]⁺: 280.191, gef.: 280.191; HRMS (ESI-TOF/MS), m/z : ber. für CF₃O₃S [M]⁻: 148.953, gef.: 148.953; Anal. Ber. für C₁₇H₂₆F₃O₆S: C: 47.54, H: 6.10, N: 3.26, S: 7.47. Gef.: C: 45.97, H: 6.08, N: 3.20, S: 7.54.

5.1.3.10.8 *N*-(1,4-anhydro-5-deoxy-2,3-di-*O*-benzyl-D-ribitol-5-yl)-pyridinium-trifluoromethanesulfonat (111)



Aufarbeitung:

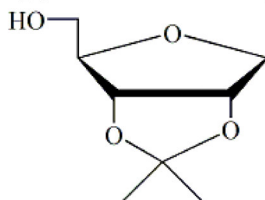
Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle: EE) wird das Rohprodukt mit Dichlormethan (100 mL) aufgenommen und mit Wasser (3 x 20 mL) gewaschen und die organische Phase eingengt. Das Produkt wird in etwas Methanol gelöst und mit Aktivkohle versetzt. Das Gemisch wird filtriert, die methanolische Phase eingengt und am Hochvacuum bei 40 °C getrocknet.

Ausbeute: 1.41 g; 67%; gelber Sirup; R_f 0 (Essigester); $[\alpha]_D^{22}$ 59.6 (c 1.0, Chloroform); ^{19}F NMR (282.38 MHz, MeOD): δ -80.04; ^1H NMR (300.13 MHz, MeOD): δ 8.88–8.82 (m, 2H, o - $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$), 8.57 (tt, 1H, p - $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$), 8.05 (t, 2H, m - $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$), 7.43–7.24 (m, 10H, 2 x $\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$), 4.88 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-4},\text{H-5a}} = 3.21$ MHz, H-5a), 4.74–4.60 (m, 3H, H-5b, $\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$), 4.55 (t, 2H, $\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$), 4.31 (tt, 1H, $^3J_{\text{H-3},\text{H-4}} = 8.12$ MHz, H-4), 4.28–4.23 (m, 1H, H-2), 4.04–3.99 (m, 2H, H-1a, H-1b), 3.88 (dd, 1H, H-3); ^{13}C NMR (62.90 MHz, MeOD): δ 147.4 (p - $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$), 146.7 (o - $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$), 139.4, 139.0 (2 x $\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$), 129.7, 129.7, 129.6, 129.4, 129.3, 129.1 (m - $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, 2 x $\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$), 81.4 (C-3), 79.7 (C-4), 77.5 (C-2), 73.5, 73.1 (2 x $\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$), 72.7 (C-1), 64.6 (C-5); HRMS (ESI-TOF/MS), m/z : ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NO}_3$ $[\text{M}]^+$: 376.191, gef.: 376.191; m/z : ber. für $\text{CF}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}]^-$: 148.953, gef.: 148.952; Anal. Ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_6\text{S}$: C: 57.14, H: 4.99, N: 2.67, S: 6.10. Gef.: C: 57.03, H: 5.07, N: 2.80, S: 5.90.

5.1.3.11 Einführung der Isopropyliden-Gruppe bei Verbindung 73

Die Verbindung **73** (872 mg; 6.50 mmol) wird in abs. Aceton (6.0 mL) suspendiert. Dann wird die Suspension mit Dimethoxypropan (1.59 mL; 13.01 mmol) und Camphersulfonsäure (0.154 g; 0.66 mmol) versetzt und für 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle:PE/EE 1:1) wird Methanol (12 mL) und gesättigte wässrige NaHCO_3 -Lösung (2 mL) zum Reaktionsgemisch hinzugegeben und eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 1:1 mit 1% Triethylamin) und die Verbindung **112** wird isoliert.

5.1.3.11.1 1,4-Anhydro-2,3-*O*-isopropyliden-D-ribitol (**112**)



Ausbeute: 1.09 g; 96% farbloser Sirup; Lit.^[95] Ausbeute: 37%; R_f 0,29 (Petrolether/Essigester 1:1); $[\alpha]_D^{22}$ 37.5 (c 1.0, Chloroform); ^1H NMR (300.13 MHz, MeOD): δ 4.86–4.81 (m, 1H, H-2), 4.67 (dd, 1H, H-3), 4.01 (dt, 1H, H-4), 3.95 (dd, 1H, H-1a), 3.88 (dd, 1H, H-1b), 3.60–3.48 (m, 2H, H-5a, H-5b), 1.46, 1.32 (2 x s, 2 x 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); ^{13}C NMR (75.47 MHz, MeOD): δ 113.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 86.8 (C-4), 83.8 (C-3), 82.7 (C-2), 74.2 (C-1), 62.5 (C-5), 27.0,

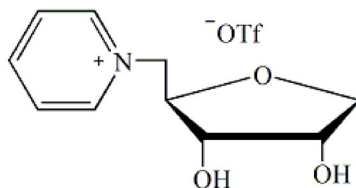
25.2 ($C(CH_3)_2$); HRMS (ESI-TOF/MS), m/z : ber. für $C_8H_{14}NaO_4$ $[M+Na]^+$: 197.078, gef.: 197.079; Anal. Ber. für $C_8H_{14}O_4$: C: 55.16, H: 8.10. Gef.: C: 55.36 H: 8.14.

5.1.3.12 Einführung der Triflat-Fluchtgruppe bei den Verbindung 112 mit anschließender Quaternisierungsreaktion mit Pyridin an dem Gemisch aus den Verbindungen 113 und 114 zu dem Produktgemisch 115 und 116 und Entschüttung der Verbindung 115 zum Produkt 116

Die Verbindung **112** (784 mg; 4.5 mmol) wird in abs. Dichlormethan (18 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Im Anschluss wird Pyridin (1.07 mL; 13.3 mmol) hinzugegeben und 2 Minuten gerührt. Dann wird Trifluormethansulfonsäureanhydrid (1.52 mL; 9.04 mmol) langsam tropfenweise hinzugegeben und 10 Minuten bei 0 °C gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Dichlormethan (20 mL) verdünnt und mit ges. $NaHCO_3$ -Lsg. (2 x 15 mL) und Eiswasser (2 x 15 mL) gewaschen und mit $NaSO_4$ getrocknet. Die org. Phase enthält die Verbindungen **113** und **114** und wird mit Pyridin (1.14 mL, 26.6 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer (40 °C; 700 mbar) zur Reaktion gebracht. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle: EE) wird das Rohprodukt der Verbindungen **115** und **116** mit entionisierten Wasser (100 mL) aufgenommen, mit Dichlormethan (4 x 10 mL) und Diethylether (2 x 10 mL) gewaschen und die wässrige Phase eingengt. Das Produktgemisch aus den Verbindungen **115** und **116** wird in etwas Methanol gelöst und mit Aktivkohlen versetzt. Das Gemisch wird filtriert, die methanolische Phase eingengt und am Hochvacuum bei 40 °C getrocknet.

Um die Verbindung **116** in reiner Form zu erhalten wird das Produktgemisch aus den Verbindungen **115** und **116** mit 70 %iger Essigsäure (3 mL) oder 70 %iger Trifluoressigsäure (3 mL) versetzt und für 20 Minuten gerührt. Im Anschluss wird das Reaktionsgemisch mit Toluol solange codestilliert bis die Essigsäure bzw. Trifluoressigsäure vollständig entfernt ist. Das Rohprodukt wird in entionisierten Wasser (100 mL) gelöst, mit Dichlormethan (3 x 20 mL) gewaschen und eingengt. Dann wird das Rohprodukt in etwas Methanol gelöst und mit Aktivkohle versetzt. Das Gemisch wird filtriert, die methanolische Phase eingengt und am Hochvacuum bei 40 °C getrocknet. Auf diese Weise konnte die Verbindung **116** isoliert werden.

5.1.3.12.1 *N*-(1,4-anhydro-5-deoxy-D-ribitol-5-yl)-pyridinium-trifluoromethanesulfonat (116)

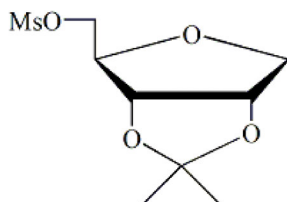


Ausbeute: 1.01 g; 65%; farbloser Sirup; R_f 0 (Essigester); $[\alpha]_D^{22}$ 35.8° (c 1.0, Methanol); ^{19}F NMR (282.38 MHz, MeOD): δ -80.04; ^1H NMR (300.13 MHz, MeOD): δ 9.00–8.93 (m, 2H, *o*-C₅H₅N), 8.67–8.59 (m, 1H, *p*-C₅H₅N), 8.17–8.07 (m, 2H, *m*-C₅H₅N), 4.93 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-5a,H-5b}} = 13.41$ Hz, H-5a), 4.71 (dd, 1H, H-5b), 4.18 (dt, 1H, H-2), 4.13–4.05 (m, 2H, H-1b, H-4), 3.90 (dd, 1H, H-3), 3.75 (dd, 1H, H-1b); ^{13}C NMR (62.90 MHz, MeOD): δ 147.4 (*p*-C₅H₅N), 146.8 (*o*-C₅H₅N), 129.4 (*m*-C₅H₅N), 80.8 (C-4), 75.1 (C-3), 74.9 (C-1), 72.3 (C-2), 64.8 (C-5); HRMS (ESI-TOF/MS), m/z : ber. für C₁₀H₁₄NO₃ [M]⁺: 196.097, gef.: 196.097; m/z : ber. für CF₃O₃S [M]⁻: 148.953, gef.: 148.952; Anal. Ber. für C₁₁H₁₄NO₆S: C: 38.26, H: 4.09, N: 4.06, S: 9.29. Gef.: C: 38.14, H: 4.13, N: 3.98, S: 8.94.

5.1.3.13 Einführung der Mesyl-Fluchtgruppe bei Verbindung 112

Die Verbindung **112** (610 mg; 3.5 mmol) wird in Pyridin (20 mL) gelöst und mit Mesylchlorid (0.39 mL, 5.0 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht gerührt und nach vollständiger Reaktion mit Dichlormethan (100 mL) verdünnt. Die org. Phase wird mit Wasser (1 x 20 mL), 15 %iger NaHSO₄-Lsg. (3 x 20 mL) und Wasser (1 x 20 mL) gewaschen, mit NaSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE 2:1) und die Verbindung **117** wird isoliert.

5.1.3.13.1 1,4-Anhydro-2,3-*O*-isopropyliden-5-*O*-mesityl-D-ribitol (117)



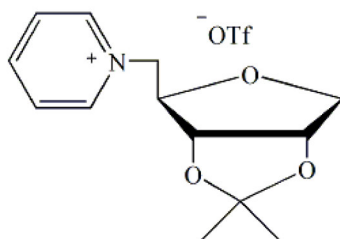
Ausbeute: 759 mg; 86% farbloser Feststoff; mp: 78–80 °C; R_f 0.48 (Petrolether/Essigester 1:1); $[\alpha]_D^{22}$ 39.5° (c 1.0, Chloroform); ^1H NMR (200.13 MHz, CDCl₃): δ 4.90–4.80 (m, 1H, H-2), 4.67 (pd, 1H, H-3), 4.35 (m, 3H, H-4, H-5a, H-5b), 4.09–3.94 (m, 2H, H-1a, H-1b),

3.07 (s, 3H, SO₂CH₃), 1.53, 1.35 (2 x s, 2 x 3H, C(CH₃)₂); ¹³C NMR (62.90 MHz, CDCl₃): δ 113.3 (C(CH₃)₂), 82.3 (C-4), 81.8 (C-3), 81.0 (C-2), 73.6 (C-1), 68.6 (C-5), 37.7 (SO₂CH₃), 26.6, 25.0 (C(CH₃)₂); HRMS (ESI-TOF/MS(+)), m/z: ber. für C₉H₁₆NaO₆S [M+Na]⁺: 275.056, gef.: 275.056; Anal. Ber. für C₉H₁₆O₆: C: 42.85, H: 6.39, S: 12.71. Gef.: C: 42.91, H: 6.28, S: 12.68.

5.1.3.14 Quaternisierungsreaktion mit Pyridin an den Verbindungen 117

Die Verbindung **117** (757 mg; 3.0 mmol) wird in Pyridin (5 mL) gelöst und das Reaktionsgemisch für 5 Stunden auf 125 °C erhitzt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle) das Rohprodukt mit entionisiertem Wasser (100 mL) aufnehmen, mit Dichlormethan (4 x 10 mL) und Diethylether (2 x 10 mL) waschen und die wässrige Phase einengen. Das Produkt in etwas Methanol lösen, mit Aktivkohlen versetzen. Das Gemisch filtrieren, die methanolische Phase einengen und am Hochvacuum trocknen. Auf diese Weise konnte die Verbindung **118** isoliert werden. Kristallisiert wurde **118** aus Ethanol.

5.1.3.14.1 *N*-(1,4-anhydro-5-deoxy-2,3-*O*-isopropyliden-D-ribitol-5-yl)-pyridinium-mesylat (**118**)



Ausbeute: 845 mg; 85%; farblose Kristalle; mp: 92–94 °C (Ethanol); R_f 0 (Essigester); [α]_D^{21.4} 99.0 (c 1.00, Methanol); ¹H NMR (250.13 MHz, MeOD): δ 8.95 (d, 2H, *o*-C₅H₅N), 8.70–8.57 (m, 1H, *p*-C₅H₅N), 8.14 (t, 2H, *m*-C₅H₅N), 4.97 (dd, 1H, ³J_{H-2,H-3} = 6.15 Hz, H-2), 4.89–4.79 (m, 1H, H-5a), 4.77 (dd, 1H, H-3), 4.65 (pt, 1H, H-5b), 4.46–4.36 (m, 1H, H-4), 4.18 (dd, 1H, ³J_{H-1a,H-2} = 3.78 Hz, H-1a), 4.01 (pd, 1H, H-1b), 2.70 (s, 3H, SO₃CH₃), 1.45, 1.35 (2 x s, 2 x 3H, C(CH₃)₂); ¹³C NMR (75.5 MHz, MeOD): δ 147.4 (*p*-C₅H₅N), 146.7 (*o*-C₅H₅N), 129.5 (*m*-C₅H₅N), 114.4 (C(CH₃)₂), 85.5 (C-4), 83.9 (C-3), 82.5 (C-2), 73.2 (C-1), 61.2 (C-5), 39.7 (SO₃CH₃), 26.9, 25.2 (C(CH₃)₂); HRMS (ESI-TOF/MS), m/z: ber. für C₁₃H₁₈NO₃ [M]⁺: 236.128, gef.: 236.128; m/z: ber. für CH₃O₃S [M]⁻: 94.981, gef.: 94.981; Anal. Ber. für

$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_6 \times \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$: C: 49.40, H: 6.51, N: 4.11, S:9.42. Gef.: C: 49.27, H: 6.26, N: 4.10, S: 9.22.

5.2 Literaturverzeichnis

- (1) Paul, W. *Bull. l'Academie Imp. des Sci. St. Petersbg.* **1914**, 405–422.
- (2) Wilkes, J. S.; Zaworotko, M. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 04, 965–967.
- (3) Patel, D. D.; Lee, J.-M. *Chem. Rec.* **2012**, 12, 329–355.
- (4) Smiglak, M.; Pringle, J. M.; Lu, X.; Han, L.; Zhang, S.; Gao, H.; MacFarlane, D. R.; Rogers, R. D. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 9228–9250.
- (5) Wasserscheid, P.; Welton, T. *Ionic Liquids in Synthesis*; 2nd ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2008.
- (6) *Electrochemical Aspects of Ionic Liquids: Edition 2*; Ohno, H., Eds., John Wiley and Sons: Hoboken, 2011.
- (7) Trulove, P. C.; Mantz, R. A. In *Ionic Liquids in Synthesis*; Wasserscheid, P.; Welton, T., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2008; pp. 141–174.
- (8) Wu, J.; Lan, Z.; Lin, J.; Huang, M.; Huang, Y.; Fan, L.; Luo, G. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 2136–2173.
- (9) Chiappe, C. In *Ionic Liquids in Synthesis*; Wasserscheid, P.; Welton, T., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2008; pp. 265–367.
- (10) Galan, M. C.; Jones, R. a; Tran, A.-T. *Carbohydr. Res.* **2013**, 375, 35–46.
- (11) Maase, M.; Huttenloch, O. (19) United States. 10/596,578, 2003.
- (12) Maase, M. In *Ionic Liquids in Synthesis*; Wasserscheid, P.; Welton, P., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2008; pp. 663–686.
- (13) Beck, M.; Schmidt, C.; Ahrenberg, M.; Schick, C.; Kragl, U.; Kessler, O. *HTM J. Heat Treat. Mater.* **2015**, 70, 73–80.
- (14) Berthod, A.; Ruiz-Ángel, M. J.; Carda-Broch, S. *J. Chromatogr. A* **2008**, 1184, 6–18.
- (15) Anderson, J. L.; Armstrong, D. W. *Anal. Chem.* **2005**, 77, 6453–6462.
- (16) *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*; Stahl, H. P.; Wermuth, C. G., Eds.; VHCA, Verlag Helvetica Chimica Acta, Zürich, Switzerland; Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002.
- (17) Hough, W. L.; Smiglak, M.; Rodríguez, H.; Swatloski, R. P.; Spear, S. K.; Daly, D. T.; Pernak, J.; Grisel, J. E.; Carliss, R. D.; Soutullo, M. D.; Davis, Jr., J. H.; Rogers, R. D. *New J. Chem.* **2007**, 31, 1429.
- (18) Marrucho, I. M.; Branco, L. C.; Rebelo, L. P. N. *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.* **2014**, 5, 527–546.

- (19) Shamshina, J. L.; Kelley, S. P.; Gurau, G.; Rogers, R. D. *Nature* **2015**, 528, 188–189.
- (20) Hauss, D. J. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2007**, 59, 667–676.
- (21) Stoimenovski, J.; MacFarlane, D. R.; Bica, K.; Rogers, R. D. *Pharm. Res.* **2010**, 27, 521–526.
- (22) Bica, K.; Rodríguez, H.; Gurau, G.; Cojocaru, O. A.; Riisager, A.; Fehrmann, R.; Rogers, R. D. *Chem. Commun. (Camb)*. **2012**, 48, 5422–5424.
- (23) Omar, M. *UK J. Pharm. Biosci.* **2016**, 4, 41–44.
- (24) Jaitely, V.; Karatas, A.; Florence, A. T. *Int. J. Pharm.* **2008**, 354, 168–173.
- (25) Moniruzzaman, M.; Tahara, Y.; Tamura, M.; Kamiya, N.; Goto, M. *Chem. Commun. (Camb)*. **2010**, 46, 1452–1454.
- (26) Moniruzzaman, M.; Kamiya, N.; Goto, M. *J. Colloid Interface Sci.* **2010**, 352, 136–142.
- (27) *Interventionelle Kardiologie: Koronarangiographie und PTCA; Indikation, Technik, Nachsorge*; Bestehorn, H.-P., Ed.; 2nd ed.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart; New York, 2001.
- (28) *Kampf dem Herzinfarkt; Koronare Herzerkrankung-Vorbeugung durch gesunde Ernährung*; Polte, H.-J., Ed.; 1st ed.; Spitta Verlag GmbH: Balingen, 2001.
- (29) Waksman, R.; Pakala, R. *Circ. Cardiovasc. Interv.* **2009**, 2, 352–358.
- (30) Lupi, A.; Rognoni, A.; Secco, G. G.; Porto, I.; Nardi, F.; Lazzerio, M.; Rossi, L.; Parisi, R.; Fattori, R.; Genoni, G.; Rosso, R.; Stella, P. R.; Sheiban, I.; Bolognese, L.; Liistro, F.; Bongo, A. S.; Agostoni, P. *Int. J. Cardiol.* **2013**, 168, 4608–4616.
- (31) Babcock, D. E.; Hergenrother, R. W.; Craig, D. A.; Kolodgie, F. D.; Virmani, R. *Biomaterials* **2013**, 34, 3196–3205.
- (32) De Labriolle, A.; Pakala, R.; Bonello, L.; Lemesle, G.; Scheinowitz, M.; Waksman, R. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* **2009**, 73, 643–652.
- (33) Loh, J. P.; Waksman, R. *JACC Cardiovasc. Interv.* **2012**, 5, 1001–1012.
- (34) Scheller, B. *Herz* **2011**, 36, 232–240.
- (35) Krokidis, M.; Spiliopoulos, S.; Katsanos, K.; Sabharwal, T. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* **2013**, 36, 281–291.
- (36) Bestehorn, H.-P. *Interventionelle Kardiologie*; Bestehorn, H.-P., Ed.; 2nd ed.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart; New York, 2001.
- (37) Heilmann, T.; Richter, C.; Noack, H.; Post, S.; Mahnkopf, D.; Mittag, A.; Thiele, H.; Hans-Reiner, F. *Eur. Cardiol. Rev.* **2010**, 6, 40–44.

- (38) Pósa, A.; Nyolczas, N.; Hemetsberger, R.; Pavo, N.; Petnehazy, Ö.; Petrasi, Z.; Sangiorgi, G.; Gyöngyösi, M. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* **2010**, *76*, 395–403.
- (39) Stein, F. *Neue Anwendungen für ionische Flüssigkeiten in der Technik und Medizintechnik*; Dissertation; Universität Rostock, 2013.
- (40) Kaule, S.; Minrath, I.; Stein, F.; Kragl, U.; Schmidt, W.; Schmitz, K.-P.; Sternberg, K.; Petersen, S. *PLoS One* **2015**, *10*, e0116080.
- (41) Bandomir, J. *Development and characterization of hydrogels and their use in in-vitro studies of drug-coated balloons*; Dissertation; Universität Rostock, 2014.
- (42) Petersen, S.; Kaule, S.; Stein, F.; Minrath, I.; Schmitz, K.-P.; Kragl, U.; Sternberg, K. *Mater. Sci. Eng. C* **2013**, *33*, 4244–4250.
- (43) Fischer, E.; Raske, K. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1910**, *43*, 1750–1753.
- (44) Lemieux, R. U.; Morgan, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1889–1890.
- (45) Iselin, B. M.; Sowden, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4984–4985.
- (46) Pellowska-Januszek, L.; Dmochowska, B.; Skorupa, E.; Chojnacki, J.; Wojnowski, W.; Wiśniewski, A. *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 1537–1544.
- (47) Skorupa, E.; Dmochowska, B.; Pellowska-Januszek, L.; Wojnowski, W.; Chojnacki, J.; Wiśniewski, A. *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 2355–2362.
- (48) Dmochowska, B.; Skorupa, E.; Świtecka, P.; Sikorski, A.; Łacka, I.; Milewski, S.; Wiśniewski, A. *J. Carbohydr. Chem.* **2009**, *28*, 222–233.
- (49) Kumar, V.; Olsen, C. E.; Schäffer, S. J. C.; Parmar, V. S.; Malhotra, S. V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3905–3908.
- (50) Kumar, V.; Pei, C.; Olsen, C. E.; Schäffer, S. J. C.; Parmar, V. S.; Malhotra, S. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 664–671.
- (51) Poletti, L.; Chiappe, C.; Lay, L.; Pieraccini, D.; Polito, L.; Russo, G. *Green Chem.* **2007**, *9*, 337–341.
- (52) Plaza, P.; Bhongade, B.; Singh, G. *Synlett* **2008**, *19*, 2973–2976.
- (53) Jha, A. K.; Jain, N. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4738–4741.
- (54) Ferlin, N.; Gatard, S.; Van Nhien, A. N.; Courty, M.; Bouquillon, S. *Molecules* **2013**, *18*, 11512–11525.
- (55) Erfurt, K.; Wandzik, I.; Walczak, K.; Matuszek, K.; Chrobok, A. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3508–3514.
- (56) Lützen, A.; Seibel, J. D-Glucose <https://roempp.thieme.de/roempp4.0/do/data/RD-07-01370> (accessed Apr 21, 2016).

- (57) Ohno, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, 79, 1665–1680.
- (58) Fischer, E. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1895**, 28, 1167–1170.
- (59) Nüchter, M.; Ondruschka, B.; Lautenschläger, W. *Synth. Commun.* **2001**, 31, 1277–1283.
- (60) Helferich, B.; Zirner, J. *Chem. Ber.* **1962**, 95, 2604–2611.
- (61) Wolfrom, M. L.; Thompson, A. *Methods in Carbohydrate Chemistry*; Whistler, R. L.; Wolfrom, M. L., Eds.; Vol. 2.; 1963.
- (62) O'Brien, C.; Poláková, M.; Pitt, N.; Tosin, M.; Murphy, P. V. *Chem. - A Eur. J.* **2007**, 13, 902–909.
- (63) Gent, P. A.; Gigg, R.; Penglis, A. A. E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1976**, 1395–1404.
- (64) Pinilla, I. M.; Mart ne , M. B.; Galbis, J. A. *Carbohydr. Res.* **2003**, 338, 549–555.
- (65) Chaudhary, S. K.; Hernandez, O. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 95–98.
- (66) Helferich, B.; Becker, J. *Justus Liebig's Ann. der Chemie* **1924**, 440, 1–18.
- (67) Keglević, D.; Ljevaković, D. *Carbohydr. Res.* **1978**, 64, 319–322.
- (68) Clive, D. L. J.; He, X.; Postema, M. H. D.; Mashimbye, M. J. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4397–4410.
- (69) Van Cleve, J. W.; Schaefer, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 5341–5343.
- (70) Bourne, E.; Peat, S. *Adv. Carbohydr. Chem.* **1950**, 5, 145–190.
- (71) Matwiejuk, M.; Thiem, J. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 8379–8381.
- (72) Aspinall, G. O.; Barron, P. E. *Can. J. Chem.* **1972**, 50, 2203–2210.
- (73) Bellucci, G.; Chiappe, C.; D'Andrea, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 221–230.
- (74) Irvine, J. C.; Oldham, J. W. H. *J. Chem. Soc. Trans.* **1921**, 119, 1744–1759.
- (75) Nanasi, P.; Liptak, A. *Magy. Kem. Flyoirat* **1974**, 80, 217–225.
- (76) Bessodes, M.; Komiotis, D.; Antonakis, K. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 579–580.
- (77) Lee, R. T.; Lee, Y. C. *Carbohydr. Res.* **1982**, 101, 39–47.
- (78) Khoo, K. H.; Suzuki, R.; Dell, A.; Morris, H. R.; McNeil, M. R.; Brennan, P. J.; Besra, G. S. *Biochemistry* **1996**, 35, 11812–11819.
- (79) Ahmed, Z.; Sasahara, H.; Bhuiyan, S. H.; Saiki, T.; Shimonishi, T.; Takada, G.; Izumori, K. *J. Biosci. Bioeng.* **1999**, 88, 676–678.
- (80) Bhuiyan, S. H.; Ahmed, Z.; Utamura, M.; Izumori, K. *J. Ferment. Bioeng.* **1998**, 86, 513–516.
- (81) Popsavin, V.; Grabež, S.; Stojanović, B.; Popsavin, M.; Pejanović, V.; Miljković, D.

- Carbohydr. Res.* **1999**, *321*, 110–115.
- (82) Hudson, B. G.; Barker, R. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3650–3658.
- (83) Angyal, S. J. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1984**, *42*, 15–68.
- (84) Jeffery, A.; Nair, V. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3627–3630.
- (85) Plavec, J.; Tong, W.; Chattopadhyaya, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9734–9746.
- (86) Guthrie, R. D.; Smith, S. C. *Chem. Ind.* **1968**, 547–548.
- (87) Kam, B. L.; Barascut, J.-L.; Imbach, J.-L. *Carbohydr. Res.* **1979**, *69*, 135–142.
- (88) Backinowsky, L. V.; Nepogod'ev, S. A.; Shashkov, A. S.; Kochetkov, N. K. *Carbohydr. Res.* **1985**, *138*, 41–54.
- (89) Magnani, A.; Mikuriya, Y. *Carbohydr. Res.* **1973**, *28*, 158–164.
- (90) Lichtenthaler, F. W.; Breunig, J.; Fischer, W. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 2825–2828.
- (91) Montgomery, E. M.; Hann, R. M.; Hudson, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 1124–1129.
- (92) Bennis, K.; Calinaud, P.; Gelas, J.; Ghobsi, M. *Carbohydr. Res.* **1994**, *264*, 33–44.
- (93) Benazza, M.; Massoui, M.; Uzan, R.; Demailly, G. **1995**, *275*, 421–431.
- (94) Zhu, X.; Kawatkar, S.; Rao, Y.; Boons, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11948–11957.
- (95) Alfaro, J. F.; Zhang, T.; Wynn, D. P.; Karschner, E. L.; Zhao, S. Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3043–3046.
- (96) CellQuanti-Blue™ Cell Viability Assay Kit <https://www.bioassaysys.com/Cell-Viability-Assay-Kit-%28CQBL-05K%29.html#tab1> (accessed May 17, 2016).
- (97) Cell Proliferation ELISA, BrdU (chemiluminescent) <https://lifescience.roche.com/webapp/wcs/stores/servlet/ProductDisplay?partNumber=3.5.3.21.1.9> (accessed May 17, 2016).
- (98) Repetto, G.; del Peso, A.; Zurita, J. L. *Nat. Protoc.* **2008**, *3*, 1125–1131.
- (99) In *Europäisches Arzneibuch: amtlich deutsche Ausgabe*; Kapitel 2.7.2 Mikrobiologische Wertebestimmung von Antibiotika; Deutscher Apotheker Verlag: Stuttgart, 2005.
- (100) Scheller, B.; Hehrlein, C.; Bocks, W.; Rutsch, W.; Haghi, D.; Dietz, U.; Böhm, M.; Speck, U. *Clin. Res. Cardiol.* **2008**, *97*, 773–781.
- (101) Coats, A. W.; Redfern, J. P. *Analyst* **1963**, *88*, 906.
- (102) Höhne, G. W. H.; Hemminger, W. F.; Flammersheim, H.-J. *Differential Scanning Calorimetry*; 2nd ed.; Springer Verlag: Berlin, Heidelberg, New York, 2003.

- (103) Holzgrabe, U.; Diehl, B. W. K.; Wawer, I. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **1998**, *17*, 557–616.
- (104) Zhao, D.; Liao, Y.; Zhang, Z. *CLEAN – Soil, Air, Water* **2007**, *35*, 42–48.
- (105) Thuy Pham, T. P.; Cho, C.-W.; Yun, Y.-S. *Water Res.* **2010**, *44*, 352–372.
- (106) Cvjetko Bubalo, M.; Radošević, K.; Radojčić Redovniković, I.; Halambek, J.; Gaurina Srček, V. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **2014**, *99*, 1–12.
- (107) Amde, M.; Liu, J.-F.; Pang, L. *Environ. Sci. Technol.* **2015**, *49*, 12611–12627.
- (108) Sosnowska, A.; Barycki, M.; Zaborowska, M.; Rybinska, A.; Puzyn, T. *Green Chem.* **2014**, *16*, 4749–4757.
- (109) Gouveia, W.; Jorge, T. F.; Martins, S.; Meireles, M.; Carolino, M.; Cruz, C.; Almeida, T. V.; Araújo, M. E. M. *Chemosphere* **2014**, *104*, 51–56.
- (110) Stolte, S.; Arning, J.; Bottin-Weber, U.; Müller, A.; Pitner, W.-R.; Welz-Biermann, U.; Jastorff, B.; Ranke, J. *Green Chem.* **2007**, *9*, 760–767.
- (111) Ranke, J.; Mölter, K.; Stock, F.; Bottin-Weber, U.; Poczobutt, J.; Hoffmann, J.; Ondruschka, B.; Filser, J.; Jastorff, B. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **2004**, *58*, 396–404.
- (112) Matzke, M.; Stolte, S.; Thiele, K.; Jufferholz, T.; Arning, J.; Ranke, J.; Welz-Biermann, U.; Jastorff, B. *Green Chem.* **2007**, *9*, 1198–1207.
- (113) Cho, C.-W.; Phuong Thuy Pham, T.; Jeon, Y.-C.; Yun, Y.-S. *Green Chem.* **2008**, *10*, 67–72.
- (114) Darnell, J. E.; Lodish, H. F.; Baltimore, D. *Molekulare Zellbiologie*; 1st ed.; Walter de Gruyter & Co.: Berlin, 1993.
- (115) Hewitt, W.; Vincent, S. *Theory and application of microbiological assay*; 1st ed.; Academic Press Inc.: San Diego, California, 1989.
- (116) Imming, C. Ampicillin <https://roempp.thieme.de/roempp4.0/do/data/RD-01-02242> (accessed Jul 5, 2016).
- (117) Imming, C. Gentamicin <https://roempp.thieme.de/roempp4.0/do/data/RD-07-00698> (accessed Jul 5, 2016).
- (118) Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*; 3 Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1988.

5.3 Daten Viabilitäts- und Proliferationstests mit Mausfibroblasten L929

5.3.1 α MeGluMePyOTf (31)

Tabelle 16: Ergebnis Proliferationstest von α MeGluMePyOTf.

Konz.	1.E-1	1.E-2	1.E-3	1.E-4	1.E-5	1.E-6	1.E-7	1.E-8	1.E-9	1.E-10	n.P.
Zellzahl	70	18347	57439	53333	57279	60161	64251	61832	49848	50124	39253
	125	34180	45384	66431	58070	57569	63926	62757	55808	51705	35440
	66	19001	61058	70832	64230	65983	61356	61535	63435	51900	39140
	62	5983	56994	51599	59321	56334	57045	58832	56934	53254	42227
Mittelwert	81	19378	55219	60549	59725	60012	61645	61239	56506	51746	39015
Stabw.	30	11543	6804	9531	3119	4288	3329	1687	5568	1282	2779
Mittelwert [%]	0.21	49.67	141.5	155.1	153.08	153.8	158.00	156.9	144.8	132.6	100.0
Stabw. [%]	36.76	59.57	12.32	15.74	5.22	7.15	5.40	2.75	9.85	2.48	7.12

Tabelle 17: Ergebnis Viabilitätstest von α MeGluMePyOTf.

c [mol/L]	1.E-1	1.E-2	1.E-3	1.E-4	1.E-5	1.E-6	1.E-7	1.E-8	1.E-9	1.E-10	n.P.
Zellzahl	308	8663	16184	16620	14949	14351	13807	14735	14446	13399	16907
	305	12238	12108	16371	15432	15493	15507	15508	14936	14132	15369
	346	9633	17059	17741	16564	15246	15881	16976	16070	14864	15265
	650	5541	16232	16352	16591	16582	16334	16747	16365	17189	15908
Mittelwert	402	9019	15396	16771	15884	15418	15382	15992	15454	14896	15862
Stabw.	166	2767	2228	658	825	918	1103	1057	912	1642	751
Mittelwert [%]	2.54	56.86	97.06	105.73	100.14	97.20	96.97	100.8	97.43	93.91	100.0
Stabw. [%]	41.32	30.68	14.47	3.92	5.19	5.95	7.17	6.61	5.90	11.02	4.74

5.3.2 β MeGluMePyOTf (32)

Tabelle 18: Ergebnis Proliferationstest von β MeGluMePyOTf.

c [mol/L]	1.E-1	1.E-2	1.E-3	1.E-4	1.E-5	1.E-6	1.E-7	1.E-8	1.E-9	1.E-10	n.P.
Zellzahl	97	31709	61311	49449	42462	50471	51410	49025	47169	47237	51730
	193	35791	46581	51342	47047	54050	53157	57025	53094	42942	46442
	174	35458	51383	58160	52602	53756	57186	57291	51907	37872	56930
	244		54794	51737	50591	54563	55669	52780	50600	53439	61663
Mittelwert	177	34319	53517	52672	48176	53210	54356	54030	50693	45373	54191
Stabw.	61	2267	6192	3792	4448	1856	2572	3925	2560	6601	6569
Mittelwert [%]	0.33	63.33	98.76	97.20	88.90	98.19	100.30	99.70	93.54	83.73	100.00
Stabw. [%]	34.45	6.60	11.57	7.20	9.23	3.49	4.73	7.26	5.05	14.55	12.12

Tabelle 19: Ergebnis Viabilitätstest von β MeGluMePyOTf.

c [mol/L]	1.E-1	1.E-2	1.E-3	1.E-4	1.E-5	1.E-6	1.E-7	1.E-8	1.E-9	1.E-10	n.P.
Zellzahl	639	18931	25652	26144	25751	26023	25650	24792	23530	23795	26443
	343	19532	25987	26098	25434	24764	26512	24651	25138	18795	20024
	501	19362	23876	23789	23896	22882	24290	24012	23110	17553	25606
	891		23227	24666	24125	22664	22177	23020	23929	24267	25651
Mittelwert	593	19275	24685	25174	24801	24083	24657	24118	23926	21102	24431
Stabw.	232	310	1343	1151	927	1600	1890	807	874	3425	2963
Mittelwert [%]	2.43	78.90	101.04	103.04	101.52	98.58	100.93	98.72	97.94	86.38	100.00
Stabw. [%]	39.17	1.61	5.44	4.57	3.74	6.65	7.66	3.35	3.65	16.23	12.13

5.3.3 β AllGluMePyOTf (33)

Tabelle 20: Ergebnis Proliferationstest von β AllGluMePyOTf.

c [mol/L]	8.E-2	8.E-3	8.E-4	8.E-5	8.E-6	8.E-7	8.E-8	8.E-9	8.E-10	8.E-11	n.P.
Zellzahl	156	46859	47735	46629	46668	57008	52754	55441	54193	48702	51730
	218	42908	60599	51262	50637	52009	51777	47824	49854	51190	46442
	127	6849	51074	54253	55586	59030	55195	47460	55114	61245	56930
	107	36222	48026	43322	39485	51417	49275	47277	42289	55177	61663
Mittelwert	152	41996	51859	48867	48094	54866	52250	49501	50363	54079	54191
Stabw.	48	5377	6019	4848	6801	3741	2450	3967	5851	5472	6569
Mittelwert [%]	0.28	77.50	95.70	90.17	88.75	101.25	96.42	91.34	92.93	99.79	100.00
Stabw. [%]	31.83	12.80	11.61	9.92	14.14	6.82	4.69	8.01	11.62	10.12	12.12

Tabelle 21: Ergebnis Viabilitätstest von β AllGluMePyOTf.

c [mol/L]	8.E-2	8.E-3	8.E-4	8.E-5	8.E-6	8.E-7	8.E-8	8.E-9	8.E-10	8.E-11	n.P.
Zellzahl	496	24236	27286	23883	23489	22693	23604	21773	23087	24024	26443
	475	24718	26946	23115	24875	24613	24419	25254	24044	23003	20024
	0	7773	26377	25041	25294	24449	23435	24561	24989	24961	25606
	52	22225	29598	25313	25009	23831	22817	23738	23147	26020	25651
Mittelwert	485	19738	27551	24338	24666	23896	23568	23831	23816	24502	24431
Stabw.	266	1322	1415	1024	804	870	660	1506	896	1290	2963
Mittelwert [%]	1.99	80.79	112.77	99.62	100.96	97.81	96.47	97.55	97.49	100.29	100.00
Stabw. [%]	54.87	6.70	5.14	4.21	3.26	3.64	2.80	6.32	3.76	5.26	12.13

5.3.4 β MeGluEtPyOTf (36)

Tabelle 22: Ergebnis Proliferationstest von β MeGluEtPyOTf.

c [mol/L]	1.E-1	1.E-2	1.E-3	1.E-4	1.E-5	1.E-6	1.E-7	1.E-8	1.E-9	1.E-10	n.P.
Zellzahl	37	11016	26416	32707	31872	33762	38429	34477	42272	42623	35468
	126	15289	34386	39393	45698	43351	49455	49456	54776	42047	28008
	113	17377	40805	43533	40911	41266	50832	42703	52216	38588	34313
	212	18720	42105	42407	47672	45546	44819	47662	43482	38566	31270
Mittelwert	122	15601	35928	39510	41538	40981	45884	43575	48187	40456	33684
Stabw.	72	3367	7183	4860	7042	5120	5596	6704	6239	2182	3345
Mittelwert [%]	0.36	46.31	106.66	117.30	123.32	121.67	136.22	129.36	143.06	120.11	100.00
Stabw. [%]	58.77	21.58	19.99	12.30	16.95	12.49	12.20	15.38	12.95	5.39	9.93

Tabelle 23: Ergebnis Viabilitätstest von β MeGluEtPyOTf.

c [mol/L]	1.E-1	1.E-2	1.E-3	1.E-4	1.E-5	1.E-6	1.E-7	1.E-8	1.E-9	1.E-10	n.P.
Zellzahl	242	9231	21647	19870	19039	17361	19339	19592	27269	19414	20215
	183	8687	19260	17776	18923	17980	19069	18938	19124	20208	16800
	250	8179	18006	18565	17188	16436	18575	19224	19729	16984	19868
	129	8264	17096	17135	16116	13426	16537	18350	18569	19053	18907
Mittelwert	201	8591	19003	18337	17817	17259	18380	19026	21173	18915	18948
Stabw.	57	481	1974	1178	1415	634	1269	524	4092	1375	1535
Mittelwert [%]	1.06	45.34	100.29	96.78	94.03	91.09	97.00	100.41	111.74	99.83	100.00
Stabw. [%]	28.09	5.60	10.39	6.42	7.94	3.68	6.90	2.76	19.32	7.27	8.10

5.3.5 β MeGluMePyOMs (41)

Tabelle 24: Ergebnis Prolifertionstest von β MeGluMePyOMs.

c [mol/L]	1.E-1	1.E-2	1.E-3	1.E-4	1.E-5	1.E-6	1.E-7	1.E-8	1.E-9	1.E-10	n.P.
Zellzahl	184	34604	46174	45507	44228	43578	49756	49158	48519	45498	35468
	208	36611	44931	39444	46771	45152	44621	46499	41332	43507	28008
	141	34160	44541	50810	43027	44964	47760	39682	48290	38636	34313
	93	8974	53177	42465	35312	34273	20469	34469	37710	40975	31270
Mittelwert	157	28587	47206	44557	42335	41992	40652	42452	43963	42154	33684
Stabw.	51	13119	4041	4848	4935	5193	13620	6652	5339	2988	3345
Mittelwert [%]	0.46	84.87	140.14	132.28	125.68	124.67	120.69	126.03	130.52	125.15	100.00
Stabw. [%]	32.33	45.89	8.56	10.88	11.66	12.37	33.50	15.67	12.14	7.09	9.93

Tabelle 25: Ergebnis Viabilitätstest von β MeGluMePyOMs.

c [mol/L]	1.E-1	1.E-2	1.E-3	1.E-4	1.E-5	1.E-6	1.E-7	1.E-8	1.E-9	1.E-10	n.P.
Zellzahl	0	18047	17323	15723	16113	16130	16828	18363	18121	17458	20215
	0	18118	17341	17737	17190	16639	18764	17847	19677	18940	16800
	0	18715	18596	19440	18416	18584	19127	18457	19455	19594	19868
	88	5781	19269	20071	20934	18574	13987	18181	18561	20990	18907
Mittelwert	22	18294	18133	18243	18164	17482	17177	18212	18954	19246	18948
Stabw.	44	367	964	1948	2073	1284	2354	269	735	1467	1535
Mittelwert [%]	0	97	96	96	96	92	91	96	100	102	100
Stabw. [%]	200	2	5	11	11	7	14	1	4	8	8

5.3.6 β MeGluMePyOTs (49)

Tabelle 26: Ergebnis Proliferationstest von β MeGluMePyOTs.

c [mol/L]	1.E-1	1.E-2	1.E-3	1.E-4	1.E-5	1.E-6	1.E-7	1.E-8	1.E-9	1.E-10	n.P.
Zellzahl	73	24180	43512	42353	40934	40425	44555	48982	47087	44455	39253
	97	27949	49952	45250	48812	51721	55150	50537	49057	43900	35440
	178	28628	51434	54938	55432	53753	62030	51728	49199	43442	39140
	195	31794	48336	53864	57293	53333	59398	51847	46010	44699	42227
Mittelwert	136	28138	48309	49101	50618	49808	55283	50774	47838	44124	39015
Stabw.	60	3126	3439	6248	7411	6316	7693	1333	1554	564	2779
Mittelwert [%]	0.35	72.12	123.82	125.85	129.74	127.66	141.70	130.14	122.62	113.09	100.00
Stabw [%]	44.07	11.11	7.12	12.73	14.64	12.68	13.92	2.62	3.25	1.28	7.12

Tabelle 27: Ergebnis Viabilitätstest von β MeGluMePyOTs.

c [mol/L]	1.E-1	1.E-2	1.E-3	1.E-4	1.E-5	1.E-6	1.E-7	1.E-8	1.E-9	1.E-10	n.P.
Zellzahl	598	12142	16865	15990	16866	16158	15933	17296	17050	16984	16907
	498	11351	16793	16349	16652	15719	15594	15833	16001	15740	15369
	622	10792	14573	14504	14113	14719	13829	14316	14441	14741	15265
	507	10421	14133	12592	13675	13493	13529	14461	13570	14500	15908
Mittelwert	556	11177	15591	14859	15327	15022	14721	15477	15266	15491	15862
Stabw.	63	749	1441	1709	1666	1184	1218	1392	1558	1131	751
Mittelwert [%]	3.51	70.46	98.29	93.67	96.62	94.70	92.81	97.57	96.24	97.66	100.00
Stabw. [%]	11.32	6.70	9.24	11.50	10.87	7.88	8.27	9.00	10.20	7.30	4.74

5.3.7 redRibMePyOTf (104)

Tabelle 28: Ergebnis Proliferationstest von redRibMePyOTf.

c [mol/L]	1.E-1	1.E-2	1.E-3	1.E-4	1.E-5	1.E-6	1.E-7	1.E-8	1.E-9	1.E-10	n.P.
Zellzahl	163	38219	58113	58355	56420	52729	45700	50757	53434	52293	55679
	187	42932	55667	55790	55874	59681	49660	52939	51423	56500	48341
	211	41304	50006	50570	58399	51424	49010	44679	48457	50061	51773
	108	35959	47914	42965	62453	52080	48187	48163	46239	58369	54218
Mittelwert	167	39604	52925	51920	58287	53979	48139	49135	49888	54306	52503
Stabw.	44	3118	4763	6792	2982	3839	1734	3554	3178	3803	3208
Mittelwert [%]	0.32	75.43	100.80	98.89	111.02	102.81	91.69	93.58	95.02	103.43	100.00
Stabw. [%]	26.36	7.87	9.00	13.08	5.12	7.11	3.60	7.23	6.37	7.00	6.11

Tabelle 29: Ergebnis Viabilitätstest von redRibMePyOTf.

c [mol/L]	1.E-1	1.E-2	1.E-3	1.E-4	1.E-5	1.E-6	1.E-7	1.E-8	1.E-9	1.E-10	n.P.
Zellzahl	66	10160	11966	11348	10930	9090	10352	9418	10887	12965	15358
	17	9747	10509	10417	10349	11041	9645	11104	11193	14103	11972
	0	10650	12302	11926	12546	11495	10686	10290	11563	12930	12904
	16	10290	11907	11415	13871	11765	11507	11523	12292	14825	14971
Mittelwert	24	10211	11671	11276	11924	10847	10547	10583	11483	13705	13801
Stabw.	28	373	794	628	1596	1209	773	931	606	924	1627
Mittelwert [%]	0.18	73.99	84.56	81.71	86.40	78.60	76.42	76.69	83.21	99.31	100.00
Stabw. [%]	116.67	3.65	6.80	5.57	13.39	11.15	7.33	8.79	5.27	6.74	11.79

5.3.8 redXylMePyOTf (105)

Tabelle 30: Ergebnis Proliferationstest von redXylMePyOTf.

c [mol/L]	1.E-1	1.E-2	1.E-3	1.E-4	1.E-5	1.E-6	1.E-7	1.E-8	1.E-9	1.E-10	n.P.
Zellzahl	162	36037	54520	56051	59334	60741	49145	54553	56408	47987	51098
	148	23231	49990	56124	52898	55382	59350	52196	54026	55941	47621
	128	31879	43284	54071	57125	61758	56356	49506	55778	50052	57234
	44	28515	34455	48445	52844	47102	54871	52647	53198	54196	62548
Mittelwert	121	29916	45562	53673	55550	56246	54931	52226	54853	52044	54625
Stabw.	53	5415	8726	3613	3223	6707	4283	2081	1494	3663	6610
Mittelwert [%]	0.22	54.76	83.41	98.26	101.69	102.97	100.56	95.61	100.42	95.27	100.00
Stabw. [%]	43.88	18.10	19.15	6.73	5.80	11.92	7.80	3.98	2.72	7.04	12.10

Tabelle 31: Ergebnis Viabilitätstest von redXylMePyOTf.

c [mol/L]	1.E-1	1.E-2	1.E-3	1.E-4	1.E-5	1.E-6	1.E-7	1.E-8	1.E-9	1.E-10	n.P.
Zellzahl	170	8843	10434	9404	9703	10305	7824	9661	9765	10839	19076
	4	5731	7621	9071	8668	8197	9756	8563	9652	10690	16181
	0	7549	8457	8014	9255	9631	8952	8677	9690	10473	13855
	0	7191	9130	8431	8987	8792	10234	9904	10646	12603	16962
Mittelwert	44	7329	8911	8730	9154	9232	9192	9202	9939	11152	16519
Stabw.	84	1280	1189	625	438	927	1054	680	474	979	2156
Mittelwert [%]	0.26	44.37	53.94	52.85	55.41	55.88	55.64	55.70	60.16	67.51	100.00
Stabw. [%]	193.56	17.46	13.34	7.16	4.79	10.04	11.47	7.39	4.77	8.78	13.05

5.3.9 redLyxMePyOTf (106)

Tabelle 32: Ergebnis Proliferationstest von redLyxMePyOTf.

c [mol/L]	1.E-1	1.E-2	1.E-3	1.E-4	1.E-5	1.E-6	1.E-7	1.E-8	1.E-9	1.E-10	n.P.
Zellzahl	0	6049	35789	44225	44778	45192	47254	48717	49073	53371	55679
	52	8770	46428	44801	53305	47160	51007	50889	51752	62810	48341
	4	8731	48634	53219	55340	50957	47104	50659	50547	54572	51773
	62	6783	44385	56274	54670	58354	49348	45273	52450	54473	54218
Mittelwert	30	7583	43809	49630	52023	50416	48678	48885	50956	56307	52503
Stabw.	32	1381	5621	6043	4904	5808	1860	2597	1481	4370	3208
Mittelwert [%]	0.06	14.44	83.44	94.53	99.09	96.02	92.72	93.11	103.04	107.24	100.00
Stabw. [%]	108.67	18.21	12.83	12.18	9.43	11.52	3.82	5.31	2.91	7.76	6.11

Tabelle 33: Ergebnis Viabilitätstest von redLyxMePyOTf.

c [mol/L]	1.E-1	1.E-2	1.E-3	1.E-4	1.E-5	1.E-6	1.E-7	1.E-8	1.E-9	1.E-10	n.P.
Zellzahl	525	6224	14160	13588	14780	14436	15862	16198	14428	14972	15358
	348	6261	14226	14016	15594	13500	14337	13401	13920	19161	11972
	316	5450	13713	13848	12378	11780	12077	12101	13572	14090	12904
	140	4846	12296	12346	11055	12406	12109	9544	11922	13655	14971
Mittelwert	332	5695	13598	13449	13451	13030	13596	12811	13460	15469	13801
Stabw.	158	678	898	756	2102	1176	1844	2769	1084	2521	1627
Mittelwert [%]	2.40	41.26	98.53	97.45	97.47	94.42	98.51	92.82	97.53	112.09	100.00
Stabw. [%]	47.54	11.91	6.60	5.62	15.62	9.03	13.56	21.61	8.06	16.30	11.79

5.3.10 redAraMePyOTf (107)

Tabelle 34: Ergebnis Proliferationstest von redAraMePyOTf.

c [mol/L]	1.E-1	1.E-2	1.E-3	1.E-4	1.E-5	1.E-6	1.E-7	1.E-8	1.E-9	1.E-10	n.P.
Zellzahl	62	30027	50988	43431	54545	50560	53227	48897	48037	48010	51098
	104	32155	49653	54685	60307	55197	52181	57841	56240	54583	47621
	170	37198	53059	55941	58310	55741	58183	57115	55246	49653	57234
	215	34382	58693	59116	61917	59833	53043	58210	55670	51525	62548
Mittelwert	138	33441	53098	53293	58770	55333	54159	55516	53798	50943	54625
Stabw.	68	3072	3984	6834	3180	3795	2721	4436	3862	2820	6610
Mittelwert [%]	0.25	61.22	97.20	97.56	107.59	101.30	99.15	101.63	98.49	93.26	100.00
Stabw. [%]	49.39	9.19	7.50	12.82	5.41	6.86	5.03	7.99	7.18	5.54	12.10

Tabelle 35: Ergebnis Viabilitätstest von redAraMePyOTf.

c [mol/L]	1.E-1	1.E-2	1.E-3	1.E-4	1.E-5	1.E-6	1.E-7	1.E-8	1.E-9	1.E-10	n.P.
Zellzahl	1502	13880	17738	16006	16738	15841	16267	15807	14974	14812	19076
	576	10365	12629	13132	13255	13125	13293	13486	14320	15095	16181
	585	10393	12363	12067	11556	11103	11959	11421	11037	11488	13855
	149	8177	13617	11428	10788	11485	11852	11405	11075	11989	16962
Mittelwert	703	10704	14087	13159	13085	12889	13343	13030	12852	13346	16519
Stabw.	570	2358	2493	2024	2645	2155	2057	2094	2090	1871	2156
Mittelwert [%]	4.26	64.80	85.28	79.66	79.21	78.02	80.77	78.88	77.80	80.79	100.00
Stabw. [%]	81.08	22.03	17.70	15.38	20.21	16.72	15.41	16.07	16.27	14.02	13.05

5.3.11 redRibProPyOTf (110)

Tabelle 36: Ergebnis Proliferationstest von redRibProPyOTf.

c [mol/L]	1.E-1	1.E-2	1.E-3	1.E-4	1.E-5	1.E-6	1.E-7	1.E-8	1.E-9	1.E-10	n.P.
Zellzahl	31134	47233	54400	50349	49823	50525	52057	58379	61224	55460	50268
	31623	51167	49659	46578	58233	52573	57043	51973	58563	53542	49943
	32023	48724	48419	48959	49835	50391	53731	56276	55736	51605	53077
	33757	46179	41342	43162	47109	44954	45704	45177	51564	45250	51086
Mittelwert	32134	48326	48455	47262	51250	49611	52134	52951	56772	51464	51094
Stabw.	1141	2163	5397	3146	4829	3261	4761	5828	4132	4432	1407
Mittelwert [%]	62.89	94.58	94.84	92.50	100.31	97.10	102.04	103.64	111.11	100.73	100.00
Stabw. [%]	3.55	4.48	11.14	6.66	9.42	6.57	9.13	11.01	7.28	8.61	2.75

Tabelle 37: Ergebnis Viabilitätstest von redRibProPyOTf.

c [mol/L]	1.E-1	1.E-2	1.E-3	1.E-4	1.E-5	1.E-6	1.E-7	1.E-8	1.E-9	1.E-10	n.P.
Zellzahl	236	11073	10189	10318	9825	10306	8036	9405	11235	11802	16556
	4	8434	11219	12598	9532	11702	9258	10134	11193	11971	15047
	5	9130	10974	11444	11337	9990	8931	9146	10898	10933	14625
	0	9302	10822	10039	11015	9740	8132	8763	11984	10974	14212
Mittelwert	61	9485	10801	11100	10427	10435	8589	9362	11328	11420	15110
Stabw.	117	1123	440	1169	883	876	600	578	463	543	1022
Mittelwert [%]	0.41	62.77	71.48	73.46	69.01	69.06	56.84	61.96	74.97	75.58	100.00
Stabw. [%]	190.24	11.84	4.07	10.53	8.46	8.40	6.98	6.18	4.08	4.76	6.77

5.3.12 redRibOHPyOTf (116)

Tabelle 38: Ergebnis Proliferationstest von redRibOHPyOTf.

c [mol/L]	1.E-1	1.E-2	1.E-3	1.E-4	1.E-5	1.E-6	1.E-7	1.E-8	1.E-9	1.E-10	n.P.
Zellzahl	74	31566	33758	33979	39075	37367	27598	29620	34098	33743	26592
	89	31718	40939	40112	36921	42768	38123	35500	39837	42280	35182
	65	32432	43194	48295	39396	35173	33859	41600	40468	40701	40971
	320	33638	43342	41398	33039	40807	34194	35749	39843	39715	36336
Mittelwert	137	32339	40309	40946	37108	39029	33444	35618	38562	39110	34771
Stabw.	122	945	4503	5872	2927	3405	4351	4892	2990	3731	5999
Mittelwert [%]	0.39	93.01	115.93	117.76	106.72	112.25	96.18	102.44	110.90	112.48	100.00
Stabw. [%]	89.18	2.92	11.17	14.34	7.89	8.72	13.01	13.73	7.75	9.54	17.25

Tabelle 39: Ergebnis Viabilitätstest von red RibOHPyOTf.

c [mol/L]	1.E-1	1.E-2	1.E-3	1.E-4	1.E-5	1.E-6	1.E-7	1.E-8	1.E-9	1.E-10	n.P.
Zellzahl	2827	23169	26842	24797	24815	24296	22185	23787	25708	23986	24811
	1575	17393	21048	21050	25448	21375	27283	21573	22084	21324	26490
	1508	18166	19511	19861	17744	21039	19010	18121	19244	17727	22158
	836	12716	14813	17663	16882	16095	16004	21307	17968	15965	21209
Mittelwert	1687	17861	20554	20843	21222	20701	21121	21197	21251	19751	23667
Stabw.	830	4280	4961	2986	4535	3401	4822	2333	3433	3598	2422
Mittelwert [%]	7.13	75.47	86.84	88.07	89.67	87.47	89.24	89.56	89.79	83.45	100.00
Stabw. [%]	49.23	23.96	24.14	14.33	21.37	16.43	22.83	11.00	16.16	18.22	10.23

5.5 ^1H und ^{13}C NMR der Säure- und Base Stabilitätstests

5.5.1 $\beta\text{MeGluMePyOTf}$ (32)

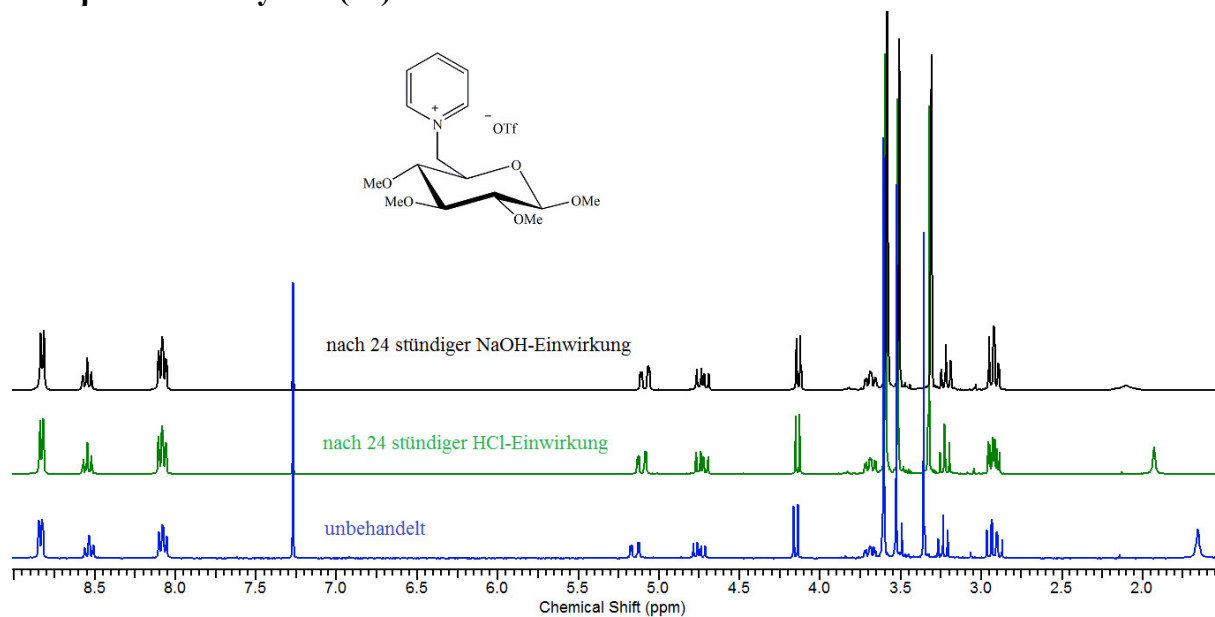


Abbildung 75: Vergleich der ^1H -Spektren nach 24 stündiger HCl- bzw. NaOH-Einwirkung von $\beta\text{MeGluMePyOTf}$.

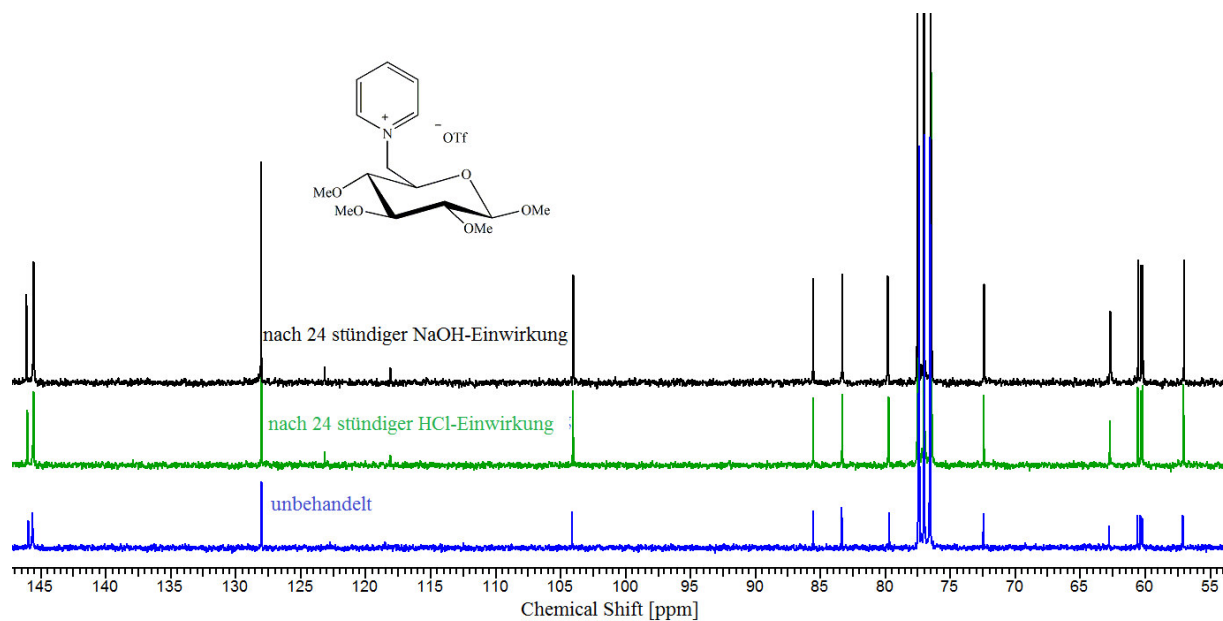
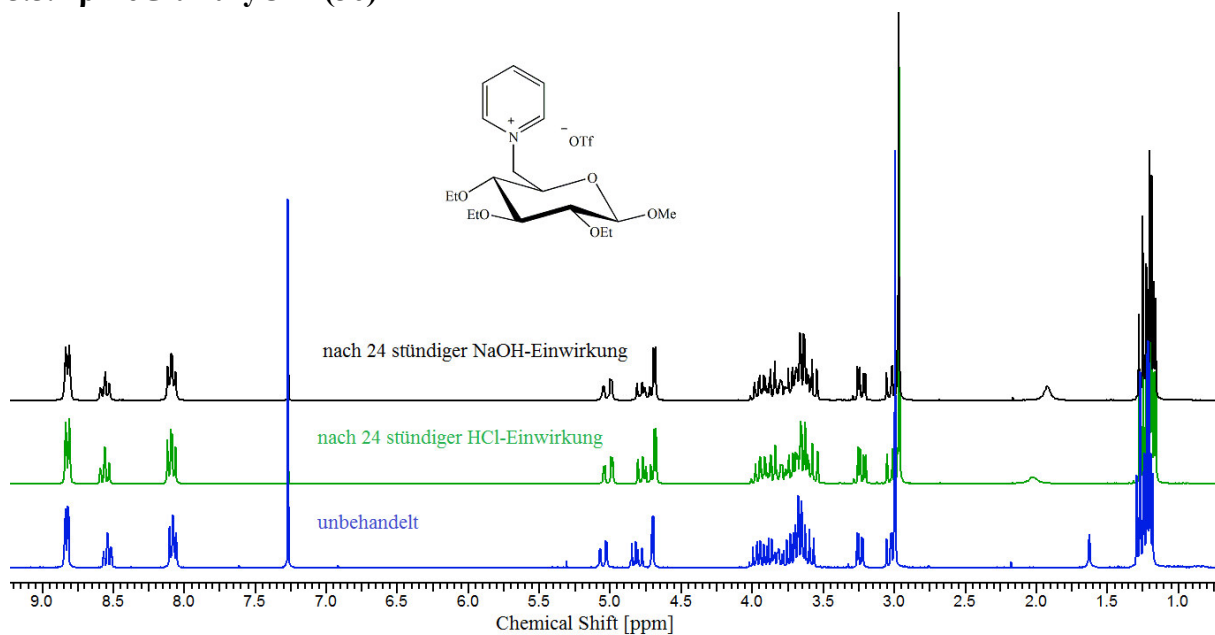
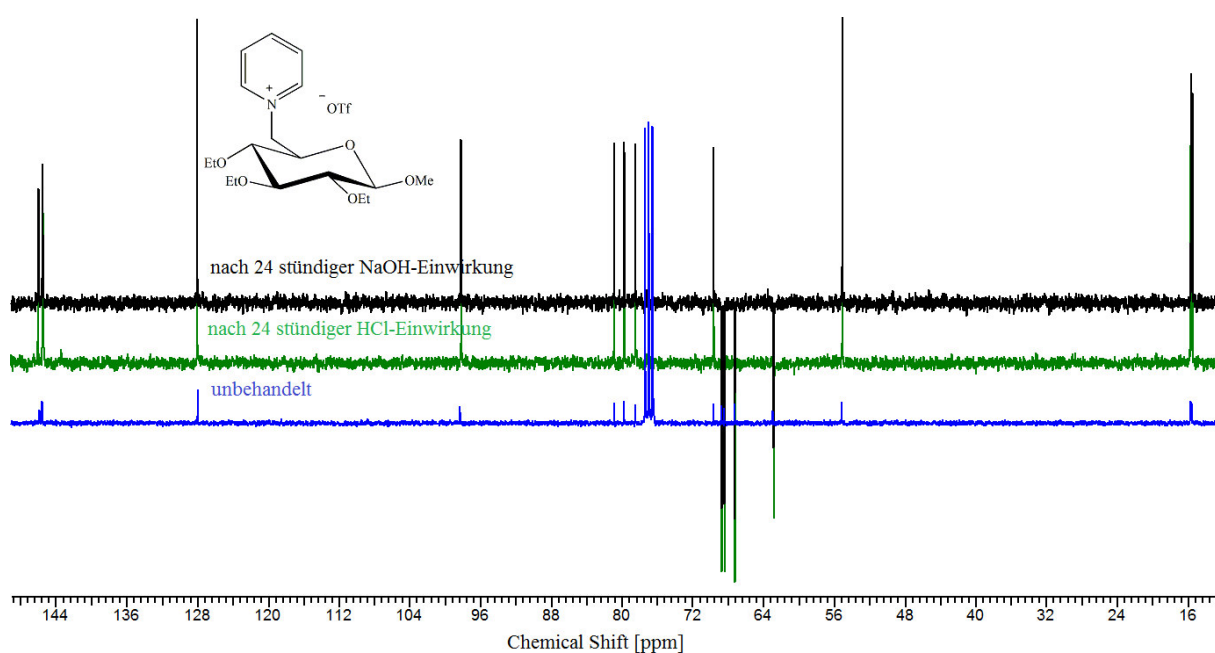
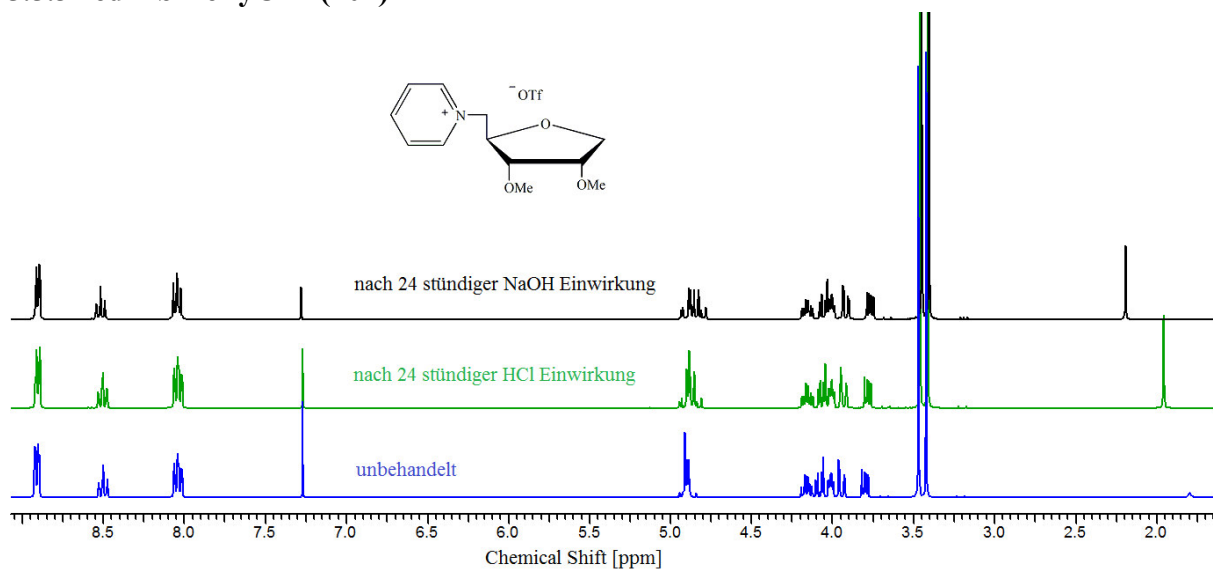


Abbildung 76: Vergleich ^{13}C -Spektren nach 24 stündiger HCl- bzw. NaOH-Einwirkung von $\beta\text{MeGluMePyOTf}$.

5.5.2 β MeGluEtPyOTf (36)Abbildung 77: Vergleich der ^1H -Spektren nach 24 stündiger HCl- bzw. NaOH-Einwirkung von β MeGluEtPyOTf.Abbildung 78: Vergleich des ^{13}C -Spektrums der unbehandelten Probe und der DEPT-Spektren nach 24 stündiger HCl- bzw. NaOH-Einwirkung von β MeGluMePyOTf.

5.5.3 redRibMePyOTf (104)

Abbildung 79: Vergleich der ^1H -Spektren nach 24 stündiger HCl- bzw. NaOH-Einwirkung von redRibMePyOTf.

5.6 Kristallographische Daten

5.6.1 β PhGluMePyOTf (34)

Summenformel	$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_5^+ \cdot \text{CF}_3\text{O}_3\text{S}^-$
Molmasse [g/mol]	509.49
Temperatur [K]	173
Wellenlänge [\AA]	0.71073
Kristallsystem	orthorombisch
Raumgruppe	$P2_12_12_1$
a [\AA]	7.1908(4)
b [\AA]	15.8291(8)
c [\AA]	20.6394(11)
α [°]	90
β [°]	90
γ [°]	90
Volumen [\AA^3]	2349.3(2)
Z	4
Dichte [mg/m^3]	1.440
Absorptionskoeffizient [$1/\text{mm}$]	0.208
F (000)	1064
Scan Bereich [°]	2.57 – 23.23
hkl Bereich	-10 \rightarrow 9; -22 \rightarrow 22; -29 \rightarrow 29
gemessene Reflexe	33895
101 symmetrieunabhängige Reflexe	4103
R_1 , wR_2 ($2\sigma(I)$)	0.0499
R_1 , wR_2 (alle Daten)	0.1178
Güte der Anpassung S	1.022
Diffraktometer	Bruker Apex Kappa II

5.6.2 β MeGluEtPyOTf (36)

Summenformel	$C_{18}H_{30}NO_5^+, CF_3O_3S^-$
Molmasse [g/mol]	489.50
Temperatur [K]	173
Wellenlänge [\AA]	0.71073
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	C2
a [\AA]	15.5061(9)
b [\AA]	6.3564(4)
c [\AA]	24.1497(13)
α [°]	90
β [°]	100.865(3)
γ [°]	90
Volumen [\AA^3]	2337.6(2)
Z	4
Dichte [mg/m^3]	1.391
Absorptionskoeffizient [$1/\text{mm}$]	0.206
F (000)	1032
Scan Bereich [°]	2.576 – 32.499
hkl Bereich	-23→23, -9→9, -36→36
gemessene Reflexe	23163
101 symmetrieunabhängige Reflexe	6827
R_1, wR_2 ($2\sigma(I)$)	0.0460
R_1, wR_2 (alle Daten)	0.1121
Güte der Anpassung S	1.077
Diffraktometer	Bruker Apex Kappa II

5.6.3 redRibIsoPyOMs (118)

Summenformel	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_3^+ \text{CH}_3\text{O}_3\text{S}^-, 0.5 \text{H}_2\text{O}$
Molmasse [g/mol]	340.38
Temperatur [K]	123
Wellenlänge [\AA]	0.71073
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	C2
a [\AA]	16.0965(11)
b [\AA]	8.7488(6)
c [\AA]	13.4481(9)
α [°]	90
β [°]	121.558(3)
γ [°]	90
Volumen [\AA^3]	1613.8(2)
Z	4
Dichte [mg/m^3]	1.401
Absorptionskoeffizient [$1/\text{mm}$]	0.232
F (000)	724
Scan Bereich [°]	2.54 - 31.93
hkl Bereich	-23→22, -12→11, -20→18
gemessene Reflexe	13005
101 symmetrieunabhängige Reflexe	4965
$R_1, wR_2 (2\sigma(I))$	0.0397
R_1, wR_2 (alle Daten)	<u>0.095</u>
Güte der Anpassung S	1.052
Diffraktometer	Bruker Apex Kappa II

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel und Literatur angefertigt habe. Diese Dissertation wurde bisher an keiner anderen Hochschule oder Universität angefertigt.

Rostock, den

Unterschrift

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Melanie Reiß geb. Höfert
Geburtsdatum	17.02.1986
Familienstand	verheiratet, ein Kind

Schulbildung und Berufsausbildung

Juli 2002	Realschulabschluss an der Realschule Goldene Aue in Goslar
Juni 2004	Ausbildung zur staatlich geprüften Biologisch-technischen Assistentin an der Dr. Heinemann Schule in Braunschweig
Juni 2005	Fachbezogenes Abitur an der Fachoberschule Technik in der BBS Goslar
Juni 2006	Allgemeine Hochschulreife an der Berufsoberschule Technik in der BBS Goslar

Studium

Oktober 2006	Aufnahme des Chemiestudium an der Universität Rostock
Februar 2011	Freistellung wegen Schwangerschaft und Kinderbetreuung bis August 2012
August 2012	Diplomarbeit im Fachgebiet der Organischen Chemie an der Universität Rostock in der Arbeitsgruppe von Prof. Christian Vogel mit dem Titel: <i>Untersuchung zur regioselektiven Ringöffnung von cyclischen Orthoestern an C-Allyl-Glycosiden.</i>
Juni 2013	Aufnahme der Promotion im Fachgebiet der Analytischen und Technischen Chemie an der Universität Rostock von Prof. Udo Kragl

Posterbeiträge

Synthesis of Carbohydrate-based Chiral Ionic Liquids and Salt Structures

M. Höfert, D.Michalik, A.Villinger, U.Kragl, C.Vogel

EMLG/JMLG Meeting; 06.-10.09.**2015**; Rostock (Germany)

Synthesis of Carbohydrate-based Chiral Ionic Liquids and Salt Structures

M. Höfert, D.Michalik, A.Villinger, U.Kragl, C.Vogel

12. Tagung über Iminiumsalze; 14.-17.09.**2015**; Goslar (Deutschland)

Vorträge

Synthesis of Carbohydrate-based Chiral Ionic Liquids and Salt Structures

M. Höfert, D.Michalik, A.Villinger, U.Kragl, C.Vogel

6. Baltic Meeting on Microbial Carbohydrates; 07.-10.09.2014; Gdansk (Poland)